

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

374

(Diplôme d'Etat)

PAR

NETTER Henry

Né à Rioz (Haute-Saône) le 31 Août 1907

Interne des Hôpitaux de Paris

**Les Atrophies musculaires
associées
aux affections hypophysaires**

Président : M. GUILLAIN

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

NETTER Henry

Né à Rioz (Haute-Saône) le 31 Août 1907

Interne des Hôpitaux de Paris

**Les Atrophies musculaires
associées
aux affections hypophysaires**

Président : M. GUILLAIN

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6^e)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAM.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LÉVY-SOLAL.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Et.).	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) .	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
AUBERTIN	
BRULÉ	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR - VAL-	
LERY-RADOT .	
SÉZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER ..	
MOURE	
QUENU	
VELTER	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
LE DOCTEUR GEORGES NETTER

A MA MÈRE

A GENEVIÈVE

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES GUILLAIN

Professeur de clinique des maladies nerveuses

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de la Salpêtrière

Membre de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et que nous remercions ici de la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARLES RICHET
Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Beaujon

*Qui nous a inspiré ce travail
et qui nous a manifesté sans ré-
serve toute sa bienveillance.
Nous l'assurons ici de notre res-
pectueux attachement.*

A MES MAÎTRES D'INTERNAT

1933 — MONSIEUR LE DOCTEUR APERT, médecin honoraire des Hôpitaux de Paris.

— MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE, médecin des Hôpitaux de Paris.

1935 — MONSIEUR LE DOCTEUR M. LÉON-KINDBERG, médecin des Hôpitaux de Paris.

1936 — MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CH. RICHET, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin des Hôpitaux de Paris.

1937 — MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. DONZELOT, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGORIO MARÑÓN
Professeur à l'Université de Madrid

A MES MAITRES D'EXTERNAT

- 1928 — MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOCQUOT.
1929 — MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.
1929 — MONSIEUR LE DOCTEUR F. TRÉMOLIÈRES.
1931 — MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECOURT.
— MONSIEUR LE DOCTEUR M. HAMBURGER.
1932 — MONSIEUR LE DOCTEUR L. RIBADEAU-DUMAS.
— MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LÉVY-SOLAL.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE L'HOPITAL SAINT-JACQUES, A BESANÇON

- MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHATON.
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. VOLMAT.
MONSIEUR LE DOCTEUR G. TISSERAND.
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. LEDOUX, Directeur de
l'Ecole de Médecine.
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BAUFLE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROLLAND.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR R.-CH. MONOD, chirurgien des
Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. GARÇIN, médecin des Hôpi-
taux.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. DARRE, médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR WEILL-HALLÉ, médecin des Hô-
pitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER, médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. SOURDEL (*In Memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR SOUPAULT, chirurgien des Hôpi-
taux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BASSET, chirurgien
des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AMELINE, chirurgien
des Hôpitaux.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURGEOIS, médecin des Hô-
pitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR SCHMITHE (*In Mémoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR LECOEUR.

INTRODUCTION

Aux récentes *Journées Médicales Internationales de Paris* (1937), dans son exposé introductif sur « Les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales », M. G. Roussy constate que l'hypophyse agit par neurocrinie non seulement sur ses propres centres excito-sécrétoires et sur l'ensemble des centres neuro-végétatifs supérieurs de l'hypothalamus, mais aussi sur certains centres moteurs extrapyramidaux ; et il affirme que l'hypophyse « joue un rôle certain dans la motricité des muscles striés ».

De ce rôle de l'hypophyse sur le fonctionnement des muscles squelettiques, la clinique fournit de nombreux exemples.

N'est-il pas habituel en effet de noter *l'hypertrophie musculaire* dans l'*acromégalie* ? Et n'est-il pas de notion classique que la force des acromégales, malgré le volume de leurs muscles, soit en règle diminuée ? En réalité, cette asthénie et cette faiblesse musculaire se voient surtout à la période terminale de la maladie ; elle s'accompagne alors d'une hypotonie musculaire généralisée (DE CASTRO, GAUTHIER, GROCES). Mais la constatation d'une énergie considérable n'est pas rare, même quand la maladie est avancée (BOURNEVILLE et REGNAULT, P. MARIE, SOUZA-LEITE). Nos maîtres Ch. RICHET et G. MARANON estiment que « chez les acromégales au début (et souvent cette phase dure de longues années), on constate une force extrême » ; ils donnent l'exemple de deux champions de boxe qui étaient acromégales avec une énorme selle turcique à la radiographie et l'exemple d'un acromégale sourd-muet dont la force est proverbiale dans le petit port

où il travaille. « Ainsi la tumeur hypophysaire détermine sinon dans tous les cas, du moins fréquemment, une phase d'hypertrophie musculaire avec force musculaire exagérée, puis une phase de faiblesse musculaire, accompagnée dans quelques cas d'atrophie musculaire ».

Cette *atrophie musculaire* est d'ailleurs classique dans l'acromégalie depuis la thèse de DUCHESNEAU (1891), qui individualise une forme amyotrophique de l'affection avec atrophie musculaire généralisée, intense et précoce. BARKER en a rapporté récemment de nouveaux cas. ATKINSON (1932), dans son importante étude de l'acromégalie, relève que de nombreux auteurs ont observé des atrophies musculaires localisées : aux bras (HUSMANS), aux mains (HAGELSTAMM, HAVSKOVEC), aux interosseux (COMINI), aux éminences thénar (HOLSTI) et hypothénar (MOSSÉ), aux membres inférieurs (RENON et DELILLE), etc...

Du point de vue *anatomo-pathologique*, le même auteur note que les muscles sont généralement atrophiés, avec dégénérescence de leurs fibres, mais qu'il y a généralement une grande augmentation du tissu interstitiel. Les noyaux sont très augmentés en nombre, avec des gouttelettes de graisse dans la substance contractile ; quelques fibres musculaires sont hypertrophiées, avec des vacuoles (MARTINOTTI).

L'influence de l'hypophyse sur la musculature de la vie de relation apparaît également dans la *Maladie de Cushing*. Parmi les symptômes de l'affection qu'il attribue au basophilisme hypophysaire, CUSHING signale en effet l'asthénie et la faiblesse musculaire, et le contraste qu'il y a entre les membres plutôt grêles et l'adiposité cervico-thoracique et abdominale ; il note également que l'atrophie musculaire est fréquente. Ces phénomènes d'adynamie musculaire sont retrouvés dans la plupart des observations, surtout à la période terminale, mais ils peuvent persister pendant des années (CUSHING, REICHMANN, RAAB). PHILIBERT insiste sur la fréquence de l'amyotrophie à propos d'une malade « chez qui elle affecta une allure aiguë, frappant les membres inférieurs jusqu'à l'impotence ».

puis s'atténuant là, elle gagne tout le corps : membres supérieurs, abdomen, gouttières vertébrales », rendant la station debout impossible, et confinant la malade au lit.

A l'opposé de ces manifestations d'hyperfonctionnement glandulaire, dans la *Cacherie hypophysaire de Simmonds*, l'amaigrissement entraîne souvent une asthénie considérable. Toutefois, celle-ci n'est pas proportionnelle à celui-là, et on peut observer une conservation paradoxale des forces. Une jeune malade de BICKEL jouait au tennis plusieurs jours de suite, et accomplissait sans grande fatigue des courses de montagne pénibles.

De même encore, dans bien des formes d'insuffisance hypophysaire de l'enfant, du type *Adiposo-génital*, il y a, écrit G. MARANON, « soit une profonde asthénie, soit des états de véritable atrophie musculaire ». Dans ces cas d'insuffisance hypophysaire avec asthénie ou amyotrophie, il existe de la créatinurie, test indiquant, pour cet auteur, un dysfonctionnement du métabolisme musculaire.

Si la clinique montre d'évidence que le muscle squelettique est fréquemment touché dans les maladies hypophysaires, les *Etudes expérimentales* sur l'animal objectivent l'influence de l'hypophyse sur le métabolisme et le fonctionnement musculaire.

Récemment divers physiologistes (HOUSSAY, MARENZI, L. BINET, KÉPINOV et WELLER, SHAPIRO et ZWARENSTEIN) ont montré que l'hypophysectomie entraîne un syndrome d'asthénie musculaire à évolution progressive, accompagné d'une diminution de certains composants chimiques du muscle : glycogène, phosphocréatine, phosphore total, glutathion (surtout glutathion réduit) ; le taux d'acide lactique du muscle au repos n'est pas modifié, tandis que le taux d'acide lactique du muscle fatigué par tétanisation est diminué par rapport aux témoins. Ces modifications apparaissent après l'ablation de l'hypophyse totale ou du lobe antéro-intermédiaire ; elles n'apparaissent pas

par ablation du seul lobe postérieur ou du tuber. L'implantation ou l'injection de lobe antérieur d'hypophyse améliore ces phénomènes.

Pendant notre internat, nous avons eu l'occasion de suivre, dans le service de notre Maître, M. le Professeur agrégé Charles RICHET, plusieurs cas d'atrophies musculaires, répondant aux divers types classiques, chez des malades atteints d'affections hypophysaires des mieux caractérisées. D'autres observations inédites nous ont été fournies par M. le Professeur G. MARANON, que nous remercions ici de ses précieux conseils. Nous nous proposons, dans ce travail d'étudier les rapports possibles entre les atrophies musculaires de nos malades et leur maladie hypophysaire.

Nos observations se groupent d'elles-mêmes, sous les deux chefs habituels : atrophies myélopathiques et atrophies myopathiques. Parmi nos observations du premier groupe, deux ont trait à l'association de syringomyélie et d'acromégalie ; à leur propos, nous envisagerons les problèmes que soulève cette association classique, quoique rare, et discutée d'ailleurs. Nous diviserons donc notre travail en trois parties :

- I. — L'ASSOCIATION DE SYNDROME SYRINGOMYÉLIQUE ET D'ACROMÉGALIE.
- II. — L'ASSOCIATION D'ATROPHIE MUSCULAIRE MYÉLOPATHIQUE ET D'AFFECTION HYPOPHYSAIRE.
- III. — L'ASSOCIATION DE MYOPATHIE ET D'AFFECTION HYPOPHYSAIRE.

PREMIÈRE PARTIE

L'association du syndrome syringomyélique et d'acromégalie

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1. — M. A..., marbrier, âgé de 51 ans, entre à l'hôpital en septembre 1934 pour une impotence fonctionnelle des mains avec atrophie musculaire. Le début de ces troubles remonte à trois mois environ ; aucun traumatisme, aucune maladie infectieuse ne les ont précédés ; le malade a ressenti un engourdissement de la main gauche avec faiblesse musculaire progressive ; la main droite a été atteinte de la même façon deux mois environ plus tard. Progressivement une amyotrophie s'est installée aux mains puis a gagné la face postérieure des avant-bras.

Dans les antécédents de ce malade, on ne trouve à noter qu'une crise de rhumatisme articulaire aigu à 14 ans, et une luxation de l'épaule droite avec paralysie du circonflexe à 42 ans : nous ne croyons pas qu'on puisse invoquer cet accident dans la pathogénie de la maladie actuelle. Pas de syphilis ni d'antécédent héréditaire notable.

I. — A l'examen on constate une *atrophie musculaire* symétrique des membres supérieurs à *type Aran-Duchenne*.

Il y a *atrophie* presque complète des muscles de l'éminence thénar, de l'éminence hypothénar et des espaces interosseux ; atrophie considérable des muscles de la loge postérieure de l'avant-bras. Les muscles du bras et de la ceinture scapulaire sont indemnes, à l'exception toutefois du muscle deltoïde droit, dont l'atrophie légère témoigne de la paralysie du nerf circonflexe d'origine traumatique.

La *force musculaire* est presque nulle dans **tous les mouvements** des doigts et du pouce ; elle est très diminuée dans les mouvements d'abduction, d'adduction, de flexion et d'extension de la main, dans ceux de flexion et d'extension de l'avant-bras. La pronation, la supination de l'avant-bras, les mouvements du bras et de l'épaule sont normaux.

La *fibrillation musculaire* est très nette dans les muscles de la main et de la face postérieure de l'avant-bras. La contraction du biceps provoque l'apparition d'une boule musculaire, tout à fait comparable à celles qu'on constate dans les myopathies. Il n'y a pas de myoœdème notable.

La palpation révèle une petite tuméfaction arrondie, dure, indolente, qui semble adhérer à la partie moyenne du triceps.

Les *réflexes* stylo-radial, radio et cubito pronateurs, tricipital, sont abolis des deux côtés.

Ces troubles de la motricité et de la réflexivité s'accompagnent de *troubles sensitifs* très importants. Du point de vue subjectif, le malade accuse à la main droite une douleur continue, lancinante, d'intensité modérée, et par moments des sensations de piqures d'aiguilles. Du point de vue objectif, les troubles sont nettement limités aux mains et plus marqués à droite qu'à gauche. Il y a diminution de la sensibilité tactile et douloureuse. La sensibilité thermique, au chaud et au froid est presque complètement abolie. Il y a également, et surtout à droite, abolition de la sensibilité profonde, du sens stéréognosique, baresthésique, de l'attitude.

L'*examen neurologique complet* est par ailleurs entièrement négatif. Aux membres inférieurs, la force musculaire, les réflexes et la sensibilité sont normaux ; le réflexe cutané plantaire se fait en flexion. Les paires craniennes sont normales. Les pupilles sont en myosis avec ébauche d'énophtalmie, surtout à gauche : elles réagissent à la lumière, quoique de façon assez paresseuse. Il n'y a pas de troubles sphinctériens, ni psychiques, pas d'atteinte des fonctions cérébelleuses.

II. — Ce syndrome neurologique coexiste avec un *syndrome acromégalique typique*.

La face est allongée et massive, le front étroit, le nez élargi, vo-

lumineux, le menton fortement développé. Les dents sont espacées ; la langue est épaisse et large. La tubérosité occipitale est accentuée.

La main est épaissie, volumineuse, en battoir (19 1/2 × 11 1/2 centimètres dans ses diamètres maxima).

Les doigts sont larges, boudinés (longueur du médium 9 1/2 cm., circonférence 8 1/2 cm.). L'hypertrophie porte aussi bien sur les os que sur les parties molles. L'atteinte est proportionnelle et symétrique, sans troubles trophiques surajoutés.

Les pieds sont également intéressés ; le malade chausse 45 (diamètres maxima 28 × 11 centimètres).

Le rachis est le siège d'une cyphose cervicale et dorsale supérieure nette, mais pas très accentuée, avec légère scoliose droite.

La taille est de 1 m. 73 (il faut tenir compte de la cyphose) ; le poids est de 84 kg.

On note encore que la verge est très développée : l'inactivité génitale est à peu près totale, le désir sexuel est aboli. Le foie est gros : s'agit-il d'un macrosplanchnie, classique dans l'acromégalie ? ou faut-il invoquer le léger degré d'éthylisme qu'avoue le malade ?

La recherche d'association possible d'autres symptômes hypophyso-tubériens ne met en évidence qu'une polyurie modérée ; la diurèse oscille entre 1 litre 1/2 et 2 litres 1/2, sans glycosurie.

Le malade ne peut donner aucune précision sur le début de ces modifications morphologiques. Il précise cependant que ses pieds ont augmenté de volume depuis 2 ans, l'obligeant à changer la pointure de ses chaussures.

Par ailleurs, rien d'anormal à signaler à l'examen somatique général.

III. — Examens complémentaires :

L'examen électrique montre :

A droite, une hypoexcitabilité galvanique et faradique du deltoïde, une hypoexcitabilité galvanique des interosseux dorsaux ;

A gauche, une réaction de dégénérescence complète pour les muscles de la main et des fléchisseurs des doigts, une hypoexcitabilité aux deux modes pour le grand et le petit palmaire, le cubital antérieur, une réaction normale pour les extenseurs des doigts et les muscles du bras (quoique ces derniers présentent une amyotrophie marquée).

B. W. négatif dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien qui, par ailleurs, est normal, du point de vue tensionnel, chimique et cytologique.

Urée du sang : 0 gr. 25.

Calcémie : 0 gr. 120.

Glycémie : 0 gr. 92.

Métabolisme de base — 1 %.

L'examen ophtalmologique ne montre aucune modification du fond d'œil, ni du champ visuel.

A l'examen radiologique, la selle turcique est augmentée de volume et déformée. Les apophyses clinoides antérieures ont presque complètement disparu.

L'épaisseur des os du crâne est très augmentée. Par contre, les sinus sont normaux.

On constate une hypertrophie régulière des autres os avec une légère décalcification des os du tarse et du métatarse.

L'exploration de la sécrétion hypophysaire par la méthode d'Aron a montré une exagération nette de la réaction de l'hormone gonadotrope et une réaction extrêmement marquée de l'hormone thyroïdienne. Nous avons eu l'occasion de montrer nos coupes à M. ARON, qui a confirmé nos diagnostics histologiques.

IV. — *Evolution* :

Au cours des mois suivants, on assiste à l'installation progressive de signes liés au développement de la tumeur hypophysaire. Le malade accuse d'abord des brouillards devant les yeux, de l'asthénie, un état vertigineux. On constate un rétrécissement progressif du champ visuel. Un diabète insipide apparaît peu à peu et la polyurie atteint 6 à 7 litres. Des crises d'épilepsie généralisée se répètent, quotidiennes, puis plus espacées (2 ou 3 par mois). Une céphalée de plus en plus pénible s'installe.

Pendant son long séjour dans le Service le malade fut soumis à divers traitements : gardénal pour ses crises d'épilepsie ; strychnine, galvanothérapie, histidine pour sa paralysie et son amyotrophie ; ionisation salicylée et courants exponentiels pour ses phénomènes douloureux ; une épreuve thérapeutique antisypilitique resta sans résultats ; enfin la radiothérapie a été appliquée : deux séries d'irradiations de l'hypophyse (une série de 13 séances de 2.400 r. ; une deuxième, interrompue, de 4 séances de 3.000 r.), une série d'irradiations médullaires de 9 séances à 3.000 r.

Ces traitements ne semblent pas avoir influencé considérablement l'évolution de la maladie qui progresse ; malgré la radiothérapie, la progression tumorale entraîne bientôt l'amaurose. Une trépanation décompressive est alors pratiquée (mars 1936) : le malade récupère une bonne partie de la vision ; la céphalée, la polyurie diminuent, les crises convulsives s'effacent.

Pendant les deux années où nous avons suivi le malade, les modifications osseuses sont restées stationnaires.

Par contre le syndrome neurologique s'est accentué. L'atrophie du type Aran-Duchenne a affecté la pronation et l'extension des doigts.

La réaction de dégénérescence, incomplète, a envahi les extenseurs de doigts.

Les phénomènes douloureux des mains sont devenus continus et très intenses (seuls les courants exponentiels appliqués localement les ont soulagés).

L'anesthésie superficielle et profonde qu'on avait constatée aux mains s'est étendue d'abord aux $\frac{3}{4}$ inférieurs de l'avant-bras, surtout à droite, puis a régressé, en même temps que les phénomènes douloureux, avec les applications locales de courants exponentiels. Progressivement, à la face palmaire de la main et des doigts, le malade peut même distinguer le tact et la piqure ; la sensibilité profonde, la baresthésie, le sens des attitudes deviennent presque normaux. Par contre, l'anesthésie au chaud et au froid persiste.

Une dissociation syringomyélique typique est ainsi apparue et s'est étendue rapidement. Elle intéressait d'une façon massive tout le territoire des segments cervicaux et dorsaux jusqu'à D⁹ au mois de mai 1935. En juillet 1936, ces troubles de la sensibilité régressive ont envahi les territoires des segments dorsaux à gauche empiétant même sur les territoires lombaires. Par contre, du côté droit au niveau des segments D⁴ à D⁶ il y a une régression nette de ces troubles.

Des signes de paraplégie sont apparus aussi : les réflexes tendineux sont exagérés aux membres inférieurs, il existe du clonus des pieds des deux côtés, un signe de Babinski du côté droit, il y a enfin, une diminution de force des réfléchisseurs.

Le syndrome neurologique n'a pas été modifié par la trépanation.

En résumé, chez ce malade les premières manifestations pathologiques apparues sont celles d'une acromégalie. Nous avons assisté au développement de la tumeur hypophysaire avec altérations radiologiques de la selle turcique et rétrécissement progressif du champ visuel ; l'hypertension intracrânienne s'est accompagnée de céphalée intense, de crises convulsives, d'amaurose ; un diabète insipide modéré a complété les signes de la série hypophyso-hypothalamique. La trépanation décompressive a rapidement amélioré les signes liés à l'hypertension céphalo-rachidienne.

Chez cet acromégale, d'une manière cliniquement secondaire, s'est développé un syndrome syringomyélique : atrophie Aran-Duchenne bilatérale, avec impotence fonctionnelle, fibrillation musculaire, abolition des réflexes tendineux, anesthésie thermo-analgésique, puis signes de paraplégie spasmodique.

Il nous paraît intéressant d'attirer l'attention sur quelques points particuliers de cette observation.

1° Le malade accusait des douleurs spontanées dans les deux membres supérieurs, des sensations de piquûres d'aiguilles. Les douleurs des membres sont classiques dans l'acromégalie, dont SAINTON et STATE (1900) ont même décrit une forme douloureuse. Elles semblent liées à l'hypertension intracrânienne. Or, chez notre malade, les douleurs ont persisté, et se sont exacerbées, après la trépanation. Aussi les rapprocherions-nous plutôt de la forme douloureuse de la syringomyélie décrite par RAYMOND et LHERMITTE (1906). Une pathogénie sympathique a été invoquée par André THOMAS (1922). Elles s'apparentent également aux « sensations de décharges électriques » signalées par LHERMITTE et NEMOURS-AUGUSTE (1935), dans la syringomyélie, comme dans les commotions de la moelle cervicale et dans la sclérose en plaques.

2° Il existait, avant l'apparition typique de la dissociation syringomyélique, des troubles de la sensibilité tactile (hypoesthésie) et des sensibilités profondes. Leur topographie coïncidait avec la topographie médullaire des lésions du syndrome Aran-Duchenne. De tels troubles ont été signalés dans les syringomyélies, liés à l'extension des lésions aux autres groupes cellulaires de la substance grise ou aux modifications des faisceaux blancs de la sensibilité.

3° La déformation rachidienne existe aussi bien dans l'acromégalie que dans la syringomyélie : la prédominance nette de la cyphose sur la scoliose serait plutôt en faveur de l'origine acromégalique de la déformation.

4° Enfin, notons le syndrome de Claude Bernard-Horner, traduisant l'atteinte des cellules sympathiques du premier segment dorsal de la moelle. On sait la fréquence des lésions sympathiques dans la syringomyélie.

OBSERVATION 2. — M. S..., cuisinier, âgé de 30 ans, vient consulter le 10 avril 1935 pour troubles de la marche, phénomènes douloureux et modifications des extrémités.

Le début de l'affection a été progressif : c'est en 1925 qu'une déformation rachidienne déjà accentuée fut constatée au conseil de révision. En même temps les extrémités ont augmenté de volume : le malade a été obligé de changer successivement la pointure de ses gants et de ses chaussures (de 5 à 9 pour les premiers, de 39 à 41 pour les secondes).

Quelques troubles de la marche apparaissent en 1929, en même temps qu'une certaine difficulté de la préhension à la main gauche.

Les phénomènes s'aggravent subitement en 1934 à la suite, dit-il, d'une brusque apparition d'urticaire généralisé, durant 2 à 3 jours, accompagné d'œdème très considérable des yeux, de la face, des membres inférieurs et également de céphalée vive, d'arthralgies.

Depuis ce moment, la marche est difficile et douloureuse, la préhension presque impossible à gauche, gênée à droite ; les espaces intermétacarpiens se creusent. Des douleurs intenses apparaissent, ou plus exactement celles déjà existantes depuis deux ans s'exagèrent considérablement ; elles siègent à la région dorsale et lombaire, aux membres inférieurs ; provoquées par la marche, elles surviennent parfois, même au repos ; elles sont particulièrement intenses aux changements de temps.

Quelques autres troubles complètent ce tableau clinique :

Une céphalée bitemporale ou fronto-occipitale, existant d'une façon continue, avec des exacerbations irrégulières ; mais il semble qu'elles existaient déjà depuis de longues années, moins continues et moins intenses.

Un état vertigineux persistant depuis le début de la maladie.

Des vomissements survenant irrégulièrement.

Une asthénie de plus en plus accentuée.

I. — A son entrée dans le service, le 10 avril 1935, on est en présence d'un homme de petite taille (1 m. 59), en grande partie à cause de sa gibbosité. Il pèse 64 kg.

L'examen révèle un *syndrome syringomyélique* avec paraplégie, dissociation thermo-analgésique et amyotrophie du type Aran-Duchenne.

Il existe une *paraplégie spasmodique* prédominante à gauche avec diminution de la force musculaire des raccourcisseurs, réflexes exagérés, signe de Babinski, clonus de la rotule et du pied, sans troubles sensitifs objectifs, ni troubles sphinctoriens, ni réflexes de défense. Les fléchisseurs de la jambe droite sont nettement atteints d'atrophie musculaire.

Les réflexes crémasteriens et cutanés abdominaux sont normaux.

Aux membres supérieurs, on constate une *atrophie musculaire* du type Aran-Duchenne prédominante du côté gauche.

Les muscles thénariens et hypothénariens sont effacés ; la « main de singe » est typique ; les espaces interosseux sont creux, la main est en griffe, la force musculaire est presque nulle dans tous les mouvements des doigts.

L'avant-bras est également atteint, la force des fléchisseurs est très diminuée.

On constate enfin une diminution très nette de la force de l'adduction du bras.

Ces phénomènes existent en moins accentués à la main droite n'en entravant pas l'usage : les fléchisseurs sont très légèrement atteints ; par contre, il y a diminution nette de la force du muscle deltoïde.

Il existe quelques contractions fibrillaires, mais très rares.

Les réflexes tendineux sont tous abolis à gauche. A droite, le tricipital est aboli, le cubital existe, le stylo-radial est dissocié.

La *dissociation syringomyélique* est très nette ; la sensibilité tactile et la sensibilité douloureuse sont intactes, il y a seulement abolition de la sensibilité thermique.

La topographie de l'anesthésie thermique est la suivante :

Des deux côtés, au niveau de C², ³, ⁴, il existe une sensation thermique, mais tout est perçu froid.

A droite, entre C⁵ et D⁴, et à gauche entre C⁵ et D¹, confusion constante de la perception thermique.

Enfin, quelques troubles légers dans le domaine de D⁹ à D¹², à gauche.

L'examen neurologique ne révèle aucun trouble dans le domaine des nerfs craniens, aucun trouble cérébelleux.

Les réflexes pupillaires sont normaux.

II. — Avec ce syndrome neurologique coexistent des modifications morphologiques de type *acromégalyque*.

Les extrémités sont augmentées de volume d'une façon nette.

Les mains sont augmentées dans toutes les dimensions (13 × 11,5 cm. à droite, 11,5 × 11,2 à gauche) ; les doigts également, (9 cm. × 8 de circonférence du médius droit par exemple), ils sont aussi gros à l'extrémité qu'à la racine. Les ongles ne présentent aucune modification.

L'hypertrophie semble intéresser surtout les os et beaucoup moins les parties molles ; celles-ci ne sont pas atteintes de troubles trophiques. L'ensemble est augmenté proportionnellement et peu déformé.

Les pieds sont atteints de modifications du même ordre (diamètre max. 27 × 23) ; il y a hypertrophie proportionnelle, sans déformations.

La cage thoracique est considérablement déformée par suite d'une cyphoscoliose très étendue, cervicale inférieure et dorsale, à convexité droite, à sommet vers D₈, avec lordose lombaire et sans saillie du sternum en avant ; augmentation considérable du volume des clavicules.

Le massif facial est très développé, la protubérance occipitale particulièrement saillante avec exagération du ressaut post-lambdoidien.

Les bosses orbitaires sont également accentuées.

Prognatisme peu accentué ; pas de macroglossie.

On ne constate pas de modifications de la peau ni du système pileux.

On ne trouve aucune autre manifestation hypophyso-tubérienne : la diurèse est normale, il n'y a pas de glycosurie, les fonctions génitales sont normales, il n'y a pas de changement de poids notable.

On ne décèle aucun trouble d'autres glandes endocrines.

L'examen général ne montre rien d'anormal. Pas de stigmates de syphilis.

Rien à signaler dans les antécédents.

III. — Les *examens complémentaires* suivants ont été pratiqués.

Bordet-Wasserman négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien qui est normal par ailleurs du point de vue cytologique et tensionnel.

R. D. incomplète au niveau des muscles thénar et hypothénar.

M. B. + 19 %.

Urée sanguine : 0 gr. 20.

Glycémie : 0 gr. 87.

Le fond d'œil et le champ visuel sont normaux.

La radiographie du crâne ne montre pas d'agrandissement de la selle turcique, mais elle révèle une augmentation des apophyses clinoides postérieures, avec une tendance à la fermeture. D'autre part, existence de taches suprasellaires.

Par ailleurs, la radiographie permet de constater les deux signes craniens si fréquents dans l'acromégalie : agrandissement très considérable des sinus frontaux, épaississement irrégulier des parois de la boîte crânienne.

En plus, on note sur d'autres clichés l'hypertrophie régulière des os des extrémités, sans modifications périostées, l'augmentation considérable du volume des clavicules.

La réaction d'Aron montre un excès net d'hormone thyroïdienne et un excès considérable d'hormone gonadotrope dans les urines (données confirmées par M. le Professeur ARON, auquel nous avons présenté nos préparations).

IV. — *Evolution* :

Ce malade a été traité d'abord par la radiothérapie hypophysaire, il a eu en tout 15 irradiations (en 3 champs, 500 r. par champ), qui n'ont pas modifié son état.

Il a reçu ensuite deux séries de 20 injections d'histidine, qui, avec la mécano-thérapie semble avoir amélioré son amyotrophie : il commençait à se servir de ses mains.

La radiothérapie de la région cervicale et dorsale supérieure appliquée ensuite, a donné des résultats satisfaisants.

Il a reçu 15 irradiations, chacune de 2.000 r. Après la 11^e séance, il a présenté des accidents nerveux brusques consistant en un état demi-comateux avec céphalée intense, diplopie, strabisme interne des deux côtés, température à 40°. Ces phénomènes ont duré 30 jours et ont commandé une prudence plus grande dans l'application de la radiothérapie.

Le malade a quitté le service au mois de janvier 1936 en état pour reprendre son travail.

A ce moment, les phénomènes douloureux ont presque complètement disparu, l'état général est considérablement amélioré; la marche est plus facile (mais toujours en boitant à cause de la déformation rachidienne); la force des mains est presque normale; la cyphoscoliose persiste sans changement, mais les mains et pieds ont légèrement diminué de volume : les chaussures et les gants sont devenus trop grands.

A l'examen neurologique, on constate une régression de l'amyotrophie, cette régression est presque complète à droite, très nette à gauche.

La force musculaire est améliorée des deux côtés, restant encore faible pour l'écartement et l'extension des doigts et moyenne pour les fléchisseurs à gauche.

Les deltoïdes ont une force encore médiocre.

Les réflexes restent abolis aux membres supérieurs.

La paraplégie persiste comme auparavant, la force musculaire est améliorée à droite.

La dissociation syringomyélique persiste comme auparavant :

à droite, au niveau, C⁶⁻⁷⁻⁸ D¹ ;

à gauche, C⁷⁻⁸ D¹.

Elle est très améliorée pour C^{2, 3, 4, 5, 6}, où les troubles sensitifs n'existent qu'en suivant quelques petites surfaces espacées.

Par contre, des régions antérieurement indemnes sont atteintes au niveau des parties latérales des territoires D^{9, 10, 11, 12} sous forme de surfaces mal limitées en étendues et irrégulièrement disposées.

En résumé, il s'agit d'un syndrome syringomyélique indiscutable, avec paraplégie spasmodique, accompagnant des modifications osseuses acromégaliqes. Nous éliminons en effet l'hypothèse d'une chéiromégalie syringomyélique, car ici les déformations étaient « proportionnelles dans leur disproportion », avec participation de la face et des pieds, de la clavicule et de la première côte ; elles affectaient autant les os que les parties molles sur les radiographies des extrémités. La participation hypophysaire est encore affirmée par l'aspect des sinus frontaux et de la voûte crânienne, par la réaction d'Aron, malgré l'absence des signes de tumeur hypophysaire.

Notons, comme chez notre premier malade, l'existence de douleurs extrêmement pénibles dans les membres.

Soulignons enfin l'effet thérapeutique remarquable de la radiothérapie médullaire, et la régression de l'hypertrophie, si rarement signalée dans l'acromégalie.

CHAPITRE II

DIAGNOSTIC : LES HYPERTROPHIES PARTIELLES DE LA SYRINGOMYÉLIE

Nous nous bornerons, dans ce chapitre, à rappeler les caractères des diverses hypertrophies segmentaires signalées dans la syringomyélie. Jadis, en effet, plusieurs auteurs (et nous y reviendrons plus loin) ont décrit de telles hypertrophies comme des associations de syringomyélie et d'acromégalie. En réalité, elles s'apparentent aux autres troubles trophiques de la syringomyélie, auxquels elles sont parfois associées, relevant sans doute d'une pathogénie sympathique commune.

1° LA CHIROMÉGALIE SYRINGOMYÉLIQUE.

La chiromégalie de CHARCOT et BRISSAUD (1891), est ainsi décrite par Pierre MARIE (1904) : « Les dimensions de la main n'atteignent que rarement les dimensions colossales que ces parties présentent dans l'acromégalie ; d'autre part, la main n'est pas également prise dans son ensemble, n'est pas « proportionnée dans sa disproportion » comme dans cette dernière affection ; ce sont surtout les têtes des métacarpiens et les doigts qui sont augmentés de volume, et encore les différents doigts d'une

même main ne le sont pas au même degré, contrairement à ce qui a lieu dans l'acromégalie. Enfin, dans la syringomyélie, les extrémités sont souvent déformées, les doigts sont recourbés en flexion palmaire ; ils présentent en outre des troubles trophiques manifestes ». Ces hypertrophies des extrémités, dit encore P. MARIE, sont souvent unilatérales, avec une prédilection toute particulière pour la main, beaucoup plus rares au pied (podomégalie de Schlesinger). Le plus souvent, il s'agit d'une simple augmentation de volume des parties molles, comme le fait voir la radiographie (RAYMOND et GUILLAIN ; LHERMITTE et ARTOM ; ROUSSY et LHERMITTE). Parfois, il s'y ajoute une hypertrophie du squelette légitimant le terme de « macrosomie partielle » (TCHERNICHOFF). SCHITTENHELM a vu une atrophie osseuse. Les chéiromégalias ont été étudiées par JOSSERAND dans sa thèse (1926) ; elles se distinguent de la *main succulente* de Pierre MARIE et MARINESCO : main bouffie d'un œdème élastique, surtout à sa face dorsale, avec troubles vaso-moteurs ; pareil aspect peut se voir au pied et CROCQ a décrit un pied succulent.

2° L'HYPERTROPHIE DE TOUT UN MEMBRE.

Signalée par LUNZ en 1898, sous la dénomination de chéiromégalie, l'« hypertrophie pseudo-acromégalik segmentaire de tout un membre supérieur » a été rapportée en 1899 par CHAUFFARD et GRIFFON. De semblables hypertrophies, affectant presque toujours le bras droit, portant à la fois sur le squelette et les parties molles, ont été signalées dans la syringomyélie par DESPLATS, HELDENBERGH, MOREALI, FATTOVITCH, GUILLAIN, ALAJOUANINE et HUGUENIN. Un cas d'hypertrophie musculaire localisée à un membre supérieur, a été décrit par GUILLAIN comme « absolument différent des cas de macrosomie partielle ou généralisée à un membre, des cas d'arthropathie syringomyélique avec modifications musculaires de voisinage ».

3° L'HÉMIHYPERTROPHIE FACIALE.

JONESCO-SISESTI considère l'hémihypertrophie faciale de la syringobulbie (dont un seul cas est connu, celui de HITZIG) comme l'équivalent bulbaire de la chéiromégalie et de la podomégalie. Il se demande si les faits de HOLSCHERNIKOFF, PETREN, etc., que nous verrons plus loin, ne représentent pas une hypertrophie bilatérale de la face dans une syringobulbie, de même que « le faciès acromégaloïde de certains syringomyéliques » signalé par LHERMITTE (*Soc. Neurol.*, 1914).

4° LE PROGNATHISME FACIAL PSEUDO-ACROMÉGALIQUE.

Dans 3 cas de syringomyélie, Pierre MARIE et FOIX (1914) ont observé « un prognathisme atrophique, s'opposant au prognathisme hypertrophique de l'acromégalie ». Sur le maxillaire inférieur l'atrophie du tissu spongieux entraîne un amincissement de l'os, une diminution de largeur, une atrophie du rebord alvéolaire, mais la longueur du maxillaire est conservée. Le maxillaire supérieur est atrophié avec retrait du rebord alvéolaire : la pointe du menton tend ainsi à se projeter en avant.

En réalité, ces divers diagnostics, les uns classiques, les autres rares, ne se discutent même pas chez nos malades : leur acromégalie était cliniquement évidente, et les procédés d'examen spéciaux en apportent la confirmation.

CHAPITRE III

LES OBSERVATIONS PUBLIÉES EN TANT QU'ASSOCIATION D'ACROMÉGALIE ET DE SYRINGOMYÉLIE

Peu de temps après la description par Pierre MARIE (1886) de la maladie qui porte à juste titre son nom, HOLSCHEWNIKOFF (1890) publiait « un cas de syringomyélie et de dégénérescence particulière des nerfs périphériques, associé avec des lésions trophiques (Acromégalie) ». Puis PETERSON (1893) rapportait « un cas d'acromégalie combinée avec syringomyélie ». En 1894, Pierre MARIE, présentant un malade atteint de « syringomyélie à forme pseudo-acromégalique », s'élève vivement contre les conclusions de ces deux auteurs : il rappelle les caractères distinctifs entre la chéiromégalie de CHARCOT et BRISSAUD, et les modifications morphologiques des extrémités dans l'acromégalie, qui, par ailleurs, comporte une atteinte de la face et une cyphose.

Par la suite, cependant, divers auteurs ont pensé que l'association d'acromégalie et de syringomyélie existait chez leurs malades. Leurs observations sont passées en revue par JOSSERAND (1925), dans sa thèse sur les chéiromégalias syringomyéliques, puis par MAC BRIDE (1925) et LANGERON (1934) qui rapportent de cette association des cas paraissant emporter la conviction.

Après avoir éliminé les observations dans lesquelles

l'association paraît erronée ou par trop sujette à la critique, puis celles dans lesquelles elle prête encore à discussion, nous reprendrons rapidement les observations qui semblent comporter la coexistence d'acromégalie et de syndrome syringomyélique.

I. — LES CAS QUE NOUS NE RETIENDRONS PAS

Celui de HOLSCHERNIKOFF (1890) et celui de PETERSON (1893) ont été critiqués par Pierre MARIE. Nous ne les retiendrons donc pas, quoique, à la vérité, l'atteinte faciale réclamée par Pierre MARIE soit signalée dans le compte rendu de HOLSCHERNIKOFF, quoique l'intégrité macroscopique de l'hypophyse ne nous paraisse plus suffisante pour éliminer l'acromégalie : mais les constatations de l'auteur sont uniquement nécropsiques, chez un homme de 36 ans mort de tétanos.

SCHLESINGER (1897) donne un tableau comparatif entre l'hypertrophie acromégalikue et la chéiromégalikue syringomyélique, et publie une observation « d'état acromégaloïde » avec symptômes bulbaires, qui ne peut suffire à entraîner la conviction.

L'observation de SABRAZES (1899) (Syringomyélie avec mains succulentes, attitude de prédicateur et acromégalikue) nous paraît bien être celle d'une chéiromégalikue syringomyélique. Le même diagnostic est probable chez la malade considérée par PEL (1906) comme une acromégalikue partielle avec infantilisme chez une syringomyélique, et dont l'observation résumée est la suivante :

Jeune fille de 16 ans. Un an auparavant, maladie fébrile indéterminée. Les extrémités augmentent considérablement: avant-bras massifs, mains énormes, jambes en rapport. Atteinte surtout du squelette. Inversion de la sensibilité au chaud et au froid. Selle turcique normale à la radiographie.

Nous ne pouvons retenir non plus, en l'absence d'observation clinique, les constatations anatomiques de CÉSARIS-DEMEL (1900) qui trouve un adénome hypophy-

saire chez un sujet porteur de cavités syringomyéliques : pour ROUSSY, dans une autopsie sur dix, l'hypophyse est adénomateuse, du moins histologiquement.

II. — L'ASSOCIATION PARAÎT DISCUTABLE

En 1898, BASSI, à l'autopsie d'un de ses malades, atteint de syringomyélie avec une acromégalie localisée au niveau de la face, trouve et les cavités médullaires et la tumeur hypophysaire : il paraît cependant difficile d'accepter cette acromégalie purement céphalique. (Un deuxième malade de cet auteur (1899) présenté comme une association d'acromégalie à prédominance céphalique et d'ataxie locomotrice, et considéré par PETREN comme un syringomyélique, ne peut manifestement pas être retenu).

Chez la malade de SCHULTZ (1905), malgré les constatations anatomiques, les symptômes cliniques de syringomyélie se réduisent à une atrophie périscapulaire :

Depuis 15 ans, la malade observe une augmentation progressive du volume du nez, du menton, de la langue, un épaississement des mains et des pieds. A l'examen: prognathisme accentué, hypertrophie des lèvres et de la langue ; hypertrophie des extrémités; cyphoscoliose ; atrophie des muscles de la ceinture scapulaire. — *Autopsie* : Hypophyse augmentée de volume, avec « hypertrophie fonctionnelle » au microscope; la moelle est aplatie, le canal médullaire est devenu une fente ; il est traversé de brides, il remplace en haut les cordons postérieurs et se met en contact avec les méninges.

Les deux malades de PETREN (1907) ont été diversement interprétés par les auteurs qui se sont intéressés à cette question. Pour JOSSEMAN, l'acromégalie du premier est cliniquement discutable, et la syringomyélie du second est douteuse. Pour MAC BRIDE et pour LANGERON, l'absence de lésions anatomiques de l'hypophyse dans la première observation ne permet pas de la considérer comme acromégalie, et les lésions médullaires dans la seconde observation font la preuve de l'association acromégalie et syringomyélie. En réalité, nous ne pensons pas

que l'intégrité anatomique de l'hypophyse soit actuellement un argument suffisant pour éliminer l'acromégalie. Par contre, l'absence du tableau clinique de syringomyélie ne nous permet pas de retenir sans discussion les observations de PETREN, qui se résument ainsi :

1°) Homme de 50 ans. A grandi rapidement vers 20 ans. A l'examen, taille 1 m. 76; poids 74 kg. 5; squelette très développé contrastant avec une musculature insuffisante; pommettes très saillantes, nez d'une largeur remarquable de même que les oreilles (8 cm.), lèvres épaisses et boursoufflées, langue assez grosse; forte proéminence occipitale; légère cyphose; côtes remarquablement élargies (3 à 3,5 cm.); mains (21 x 16) et pieds agrandis avec des doigts énormes et massifs.

A l'autopsie : Hypophyse peu modifiée en dehors d'un peu de sclérose.

Moelle : Prolifération anormale de l'épithélium du canal central, bandelettes et sclérose périvasculaire; la sclérose pénètre dans les cornes antérieures, par endroits jusqu'à la partie la plus antérieure; pas de prolifération gliale, donc pas de cavité, « et ce n'est peut-être pas une syringomyélie typique mais en tout cas une syringomyélie atypique. »

2°) Femme de 53 ans : Aménorrhée depuis l'âge de 32 ans; signes d'acromégalie fruste et d'apparition éloignée; apparition récente de céphalée et de troubles visuels progressifs avec amaurose de l'œil gauche; on soupçonne une tumeur hypophysaire; on tente une intervention; on trouve une tumeur hypophysaire qui ne peut être enlevée; mort le lendemain.

A l'autopsie : la tumeur hypophysaire est une « struma parenchymatosa ».

Moelle : Augmentation de la lumière du canal épendymaire; sclérose périvasculaire autour de ce canal.

WINTER (1914) a observé également un cas de « syringomyélie avec signes d'acromégalie » :

Homme de 44 ans, atteint de syringomyélie type Morvan, amputé de l'avant-bras gauche; la forme de la main droite est acromégallique, prognathisme de la mâchoire inférieure, allongement de la face. La selle turcique n'est pas dilatée; il y a augmentation de la densité et du volume de la main.

ACHARD (1923) a vu un malade très comparable à celui de WINTER, avec déformations acromégalliques des

extrémités et de la face, et chez qui « la question peut se discuter » d'une association de l'acromégalie et de la syringomyélie. Il fait toutefois remarquer que dans ces deux cas la radiographie n'a pas montré d'élargissement de la selle turcique.

III. — L'ASSOCIATION PARAÎT CERTAINE

Chez les malades que nous venons de passer en revue, l'association d'un syndrome syringomyélique à l'acromégalie reste criticable : tantôt les constatations sont purement anatomiques, tantôt la syringomyélie constatée à l'autopsie n'a aucune traduction clinique, tantôt, au contraire, l'acromégalie, d'ailleurs fruste, reste douteuse, en l'absence des tests cliniques de tumeur hypophysaire. Il n'en va plus de même dans les quelques observations qui suivent : une critique, même sévère, ne peut plus méconnaître ici la coexistence clinique et de l'acromégalie et de la syringomyélie, cette opinion étant, dans certains cas, appuyée par des constatations post-mortem.

Aux cas retrouvés dans la littérature par MAC BRIDE et par LANGERON, nous ajouterons ceux de FALKIEWIEZ (1923) et de VERSILOV (1927). En plus de l'observation typique de LANGERON, que nous reproduirons intégralement, nous donnons dans ce chapitre un résumé de chacune des observations connues de nous, dans l'ordre chronologique de leur publication.

G. MARINESCO (1905) : *Un cas de maladie de Morvan associée à l'acromégalie.* — Le malade présente, d'une part, des troubles sensitifs sous la forme de thermoanesthésie et analgésie, à topographie radiculaire, occupant le thorax, la région de la nuque ainsi que le membre supérieur, surtout à sa région interne, ainsi que des troubles de la sensibilité vibratoire à la main, l'avant-bras et moins marqué au bras, et des troubles de la sensibilité tactile à la région hypothénare et au petit doigt. Il présente encore de l'atrophie musculaire avec main en griffe du côté gauche. Les réflexes achilléens et rotuliens sont brusques. On remarque encore une cyphoscoliose. Ces symptômes appartiennent à la syringomyélie sous la forme dite maladie de Morvan. Mais, d'autre part, on constate l'augmentation

des extrémités, des mains en battoirs, la proéminence du maxillaire inférieur, et la radiographie montre non seulement la dilatation des sinus frontaux, mais encore celle de la selle turcique qui semble contenir un corps qui oppose une certaine résistance au passage des rayons X. Ces derniers symptômes appartiennent bien à l'acromégalie. Il ne s'agit pas évidemment de l'hypertrophie segmentaire de la syringomyélie, mais de l'acromégalie véritable. »

T. FALKIEWICZ (1925) : *Acromégalie et Syringomyélie*. — Un garçon de 18 ans est atteint d'une syringomyélie progressive : scoliose, atrophie et analgésie du membre supérieur droit, Babinski bilatéral, ophtalmoplégie droite. Il a une chéiro et une podomégalie de toutes les extrémités, un épaississement des os craniens, un prognathisme accentué. L'expression faciale est myxœdémateuse. Perte de la libido, système pileux du type féminin. Le diagnostic légitime, contre l'idée de SCHLESINGER et de MARIE, est celui d'une acromégalie vraie et non d'une hypertrophie symptomatique chez un syringomyélique. Les symptômes endocriniens accompagnant l'acromégalie permettent de classer cette dernière parmi les acromégalies hypophysaires.

H.-D. MAC BRIDE (1925) : *Syringomyélie in association with Acromegaly*. (Deux observations) (1) :

1^{er} cas : Homme de 59 ans. Lors de l'examen, acromégalie typique des membres et de la face, avec cyphose ; ces déformations morphologiques sont anciennes ; restriction considérable de la vision du champ temporal droit (mais à noter une irridectomie en 1911). Atrophie de la main gauche récente ; dissociation syringomyélique typique dont un schéma donne la topographie radiculaire. Radio : élargissement de la selle turcique. B. W. négatif. Réflexes tendineux normaux ; cutané plantaire en flexion.

2^e cas : Femme de 35 ans. Acromégalie typique datant de l'adolescence. En 1914, douleurs dans les mains ; en 1919, crampes dans les doigts ; atrophie et dissociation syringomyéliques (schéma). Radio : élargissement de la selle turcique. Opération en janvier 1921 : tumeur cystique de la région pituitaire. Amélioration.

V. VERSILOV (1927) : *L'Acromégalie en rapport avec les lésions du cerveau moyen*. — L'auteur décrit l'évolution simultanée typique d'un cas de syringomyélie et d'acromégalie. L'examen anatomopathologique n'a montré aucune modification au niveau de l'hypophyse. Le processus gliotique atteint la moelle dorsale, le bulbe, le pont, le mésocéphale et pénètre dans le tuber cinereum.

(1) MAC BRIDE signale également deux observations de GROSS, dont nous n'avons pas retrouvé les indications bibliographiques.

L'auteur explique les deux syndromes cliniques différents par le même processus anatomique, la gliose, qui, au niveau de la moelle dorsale, donne la syringomyélie, au niveau du tuber cinereum, l'acromégalie.

L. LANGERON et LE DOURNEUF (1934) : *Acromégalie et Syringomyélie*. — M... Edouard (1933-H₂-41), 56 ans.

Entre le 16 février 1933 dans le service, pour des douleurs diverses.

Il est marié. Sa femme, bien portante, a eu deux enfants actuellement en bonne santé, et n'a pas fait d'avortum.

Il présente une déformation rachidienne, qui serait apparue vers l'âge de 14 ans; ceci ne le préoccupe guère.

Il y a cinq ans, on l'a opéré pour appendicite chronique. Malgré cette intervention, il se plaint depuis deux ans de douleurs abdominales tenaces, assez violentes, paraît-il, mais sans caractères bien précis : elles semblent seulement localisées du côté droit, dans le flanc et la fosse iliaque, et elles s'accompagnent d'une constipation habituelle.

Le sujet accuse, en outre, des douleurs plus vagues dans le poignet et la jambe, du côté droit également.

L'examen donne des renseignements beaucoup plus nombreux et bien plus précis.

Le malade, homme de 1 m. 55 et de 58 kilogrammes, marche difficilement : il traîne la jambe droite et se fatigue rapidement.

Le crâne est volumineux : le numéro de la coiffure (62) en témoigne ; il ne se produit aucun changement à ce point de vue depuis très longtemps.

Du côté de la face, il y a du prognathisme, mais pas de macroglossie.

On note les diamètres suivants :

bipariétal : 15 ; occipito-frontal : 23 ;

occipito-mentonnier : 26.

Il existe une déformation rachidienne très marquée : cyphoscoliose dorsale, à convexité droite, avec courbures de compensation sus et sous-jacentes. Avec cela, le thorax est déformé en carène.

Les membres supérieurs sont très longs. Les mains surtout sont développées en longueur et en largeur. Les doigts sont énormes. Il s'agit de manifestations osseuses ; la peau et le tissu cellulaire sont normaux ; les doigts ne sont pas boudinés. Il y a une atrophie type Aran-Duchenne, atteignant les éminences thénar et hypo-thénar, les interosseux. Du côté gauche, les dernières phalanges sont fléchies en griffe : le malade attribue cette particularité à un accident du travail qui aurait sectionné les tendons extenseurs.

Le membre inférieur droit présente une atrophie musculaire dif-

fuse, et par contre des hypertrophies osseuses au niveau du genou et du cou-de-pied. Signalons aussi quelques traces de brûlures superficielles. Les pieds sont plutôt larges, mais sans exagération.

Les réflexes tendineux sont normaux au membre supérieur. Il y a abolition du rotulien droit et des deux achilléens. Pas de Babinski.

Au point de vue de la sensibilité, ce qui domine, c'est une thermo-anesthésie complète à la jambe droite. A gauche et aux membres supérieurs, on relève quelques erreurs, le chaud étant pris pour le froid, ou inversement. A la face, la sensibilité thermique est parfaite.

Il y a aussi analgésie à la jambe droite. La sensibilité à la piqure est à peine diminuée à la jambe gauche. Elle est normale aux membres supérieurs.

La sensibilité tactile est conservée partout. Par ailleurs, l'examen clinique montre peu de choses. Yeux normaux.

A l'abdomen, la palpation de la fosse iliaque droite réveille une douleur assez vive.

Mais les viscères semblent normaux : foie, rate.

Rien à signaler au point de vue cardiaque et pulmonaire : T. A. : 14/7. Température normale. Pouls : 70-80. Diurèse normale. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Nous avons pratiqué quelques recherches complémentaires. Le métabolisme basal n'a pu être établi : le masque de l'appareil était trop petit pour le malade.

La réaction d'Ascheim-Zondek a été négative (D^r LAMELIN). Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par ingestion de 50 grammes de glycose dans 250 centimètres cubes a donné (M. PAGET) :

glycémie : avant l'ingestion	0 gr. 73
— 30 minutes après	0 gr. 98
— 1 heure après	1 gr. 8
— 1 heure 1/2 après	4 gr. 94
— 2 heures après	9 gr. 728
— 2 heures 1/2 après	0 gr. 728
— 3 heures après	0 gr. 728

Des radiographies des mains, du genou et du cou-de-pied droits, de la colonne, ne nous ont rien appris sur le développement du squelette, et la déviation du rachis. Des radiographies du crâne, plus intéressantes, nous ont montré un développement très accusé des sinus frontaux, et un élargissement appréciable de la selle turcique.

L'examen radiologique du tube digestif (repas et lavement baryté) a fait voir un léger degré de dolichosigmoïde, sans rien de plus.

La thérapeutique instituée a été inactive contre les douleurs (analgésiques habituels et radiothérapie médullaire).

CHAPITRE IV

RÉSUMÉ DES CONSTATATIONS ANATOMIQUES

Les observations cliniques les plus nettes de l'association d'acromégalie et de syndrome syringomyélique (malades de MARINESCO, de MAC BRIDE, de LANGERON) n'ont pas eu ou n'ont pas encore de contrôle anatomique. Les malades que nous avons observés sont encore en vie. Dans le cas de VERSILOV, si le tableau de syringomyélie trouve sa preuve dans la gliose médullo-bulbaire, le tableau d'acromégalie n'est qu'indirectement expliqué par l'extension du processus gliotique au tuber cinereum.

Les renseignements anatomo-pathologiques contenus dans les observations qui précèdent restent en somme des plus fragmentaires.

1°) Dans un premier groupe de faits, il s'agit d'observations cliniques d'acromégalie ; l'autopsie vérifie l'altération de l'hypophyse ; elle révèle, en outre, des lésions médullaires, plus ou moins voisines de lésions syringomyéliques, mais qui n'avaient aucune traduction clinique.

Ainsi, dans l'acromégalie anatomo-clinique observée par SCHULZ, la moelle était aplatie, le canal épendymaire, devenu une fente, était traversé de brides ressemblant à l'arachnoïde ; il remplaçait, en haut, les cordons postérieurs et se mettait en contact avec les méninges.

Ainsi, chez la deuxième acromégale de PETREN, morte des suites d'une intervention sur une tumeur hypophysaire, la lumière du canal était augmentée, avec sclérose périvasculaire de voisinage.

On peut rapprocher de ces faits ceux, rappelés par MAC BRIDE, de prolifération épendymaire au cours de l'acromégalie (SCHULTZ et FISHER ; LINSMAYER ; MEYER ; FINZ). De même encore DALLEMAGNE, dans une acromégalie liée à un sarcome pituitaire, a vu des masses gliomateuses au niveau du bulbe.

2°) Dans un deuxième groupe de faits, la constatation clinique d'acromégalie ne fait pas sa preuve anatomique. Par contre, ici encore, l'autopsie révèle des lésions plus ou moins voisines de la syringomyélie, qui n'avaient aucune traduction clinique.

Il en est ainsi chez le premier malade de PETREN : l'hypophyse n'est qu'un peu sclérosée ; il y a une prolifération anormale de l'épithélium épendymaire, de la sclérose périvasculaire qui envahit les cornes antérieures (pas de prolifération gliale, pas de cavités).

3°) Dans un troisième groupe de faits, on peut ranger les observations cliniques de syringomyélie vérifiées anatomiquement, et dans lesquelles les signes frustes d'acromégalie trouveraient leur origine dans un adénome hypophysaire (CESARIS-DEMEL) ou dans une tumeur épithéliale de l'hypophyse (BASSI).

CHAPITRE V

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

La coexistence chez nos malades des deux syndromes d'acromégalie et de syringomyélie pourrait, à première vue, être considérée comme une simple coïncidence. Ce sont là, en effet, deux affections nettement individualisées, et depuis fort longtemps : la première relève habituellement d'un adénome acidophile de l'hypophyse ; la deuxième est le plus souvent liée à des cavités médullaires, dont la pathogénie discutée n'est sans doute pas univoque. Il reste cependant bien des points obscurs dans l'étiologie et le mécanisme de production de chacune de ces maladies.

L'adénome éosinophile n'a pas été retrouvé dans toutes les acromégalies ; et si l'acromégalie secondaire à certaines tumeurs cérébrales éloignées, à certaines dilatactions du 3^e ventricule, peut s'expliquer par une hyperplasie ou un hyperfonctionnement des cellules glandulaires éosinophiles, d'autres acromégalies pourraient peut-être s'expliquer par une atteinte isolée du mésocéphale (CAMPAILLA) ou par l'atteinte primitive ou associée d'autres glandes endocrines (thyroïdes, surrénales).

Il est vrai que ces mécanismes restent l'exception et que l'excès de sécrétion des cellules acidophiles reste la cause majeure, sinon unique, de l'acromégalie.

En ce qui concerne la syringomyélie, la pathogénie est loin d'être entièrement élucidée. Les différentes théories

classiques, théories congénitales, nécrobiotiques, traumatiques ou infectieuses, ont sans doute chacune leur part de vérité. Et peut-être ne doit-on pas parler de « syringomyélie » mais de « syndromes syringomyéliques » relevant tantôt d'hydromyélie, tantôt de gliomatose ou de gliose, tantôt de lésions vasculaires avec myélomalacie ou hématomyélie.

Quoi qu'il en soit, les malades que nous avons observés cliniquement sont comparables à ceux de LANGERON, de MAC BRIDE, et nous avons vu que, dans la littérature, la coexistence de troubles de la série acromégalyque et de troubles de la série syringomyélique a été signalée avec une relative fréquence. Nous sommes donc amenés à rechercher la possibilité d'un rapport de cause à effet entre les uns et les autres de ces troubles. Dès lors, trois hypothèses se présentent : 1° l'acromégaly se complique d'un syndrome syringomyélique ; 2° une syringomyélie entraîne l'apparition d'acromégaly ; 3° l'acromégaly et la syringomyélie évoluent parallèlement sous l'influence d'une cause provocatrice commune.

PREMIÈRE HYPOTHÈSE : LE SYNDROME SYRINGOMYÉLIQUE EST SECONDAIRE A L'ACROMÉGALIE

Dans nos deux observations, les modifications osseuses de l'acromégaly ont précédé de plusieurs années les troubles sensitivo-moteurs. Le malade de LANGERON, les deux malades de MAC BRIDE sont acromégaly de longue date. Le fait est également noté dans la plupart des observations que nous avons résumées plus haut. Il apparaît donc que, cliniquement du moins, l'apparition du syndrome syringomyélique est secondaire à une acromégaly ancienne, aux déformations fixées.

Plusieurs théories peuvent être invoquées pour expliquer ces altérations secondaires de la moelle.

1°) On peut supposer que la lésion hypophysaire agit en tant que *tumeur intracrânienne*, déterminant une hy-

drocéphalie, puis une hydromyélie. L'existence de cette hydromyélie chez certains acromégales est confirmée par les constatations de SCHULTZ et de PETREN (2^e malade). Ces auteurs signalent la dilatation du canal épendymaire. Le passage d'une telle hydromyélie acquise à la syringomyélie s'expliquerait alors par les différentes théories classiques : nécrose pariétale, ou prolifération névroglique accompagnant les diverticules épendymaires (SCHLESINGER ; JOFFROY et ACHARD). On peut également retenir en faveur de cette théorie hydromyélique les faits de dilatation du canal central dans l'hydrocéphalie (GERLACH-WOLD, BULARD et Ch. HORNER).

On sait, d'autre part, que l'existence de *cavités médullaires* est fréquente au cours de l'évolution des tumeurs cérébrales. Nous n'en citerons que quelques exemples : LATGANS a décrit des tumeurs de l'isthme avec syringomyélie ; LHERMITTE et BOVERI (1912) ont vu une cavité médullaire étendue cervicale et dorsale consécutive à une compression bulbaire chez l'homme ; SILBERMANN et STENGEL (1929) signalent la coexistence d'angiome cérébral et de syringomyélie ; VAN BOGAERT signale celle d'un kyste du cervelet et de syringomyélie ; etc... Ces faits de cavités médullaires et de dilatation du canal central ont été reproduits expérimentalement : LEYDEN ; KRONTHAL ; EICHORST et NAUNYN ; ROSENBAACH et SCHATSHERBACK ; LHERMITTE et BOVERI. Ces derniers auteurs en particulier constatent que la cavité ainsi créée est rétroépendymaire et d'origine *myélomalacique* ; ils incriminent une nécrobiose consécutive à des troubles circulatoires.

En résumé, il semble bien que l'hypertension intracrânienne et intrarachidienne soit susceptible d'entraîner des syringomyélies authentiques, et ceci par les divers mécanismes classiquement invoqués à l'origine de la syringomyélie : dilatation épendymaire, prolifération névroglique, nécrobiose myélomalacique.

Ainsi l'hypertension intracrânienne pourrait expliquer la syringomyélie. Mais une remarque qui nous paraît capitale s'impose : chez notre premier malade, alors que

l'atrophie Aran-Duchenne était déjà évidente, la gêne fonctionnelle manifeste, il n'y avait aucun signe oculaire, ni manométrique, d'hypertension du liquide céphalo-rachidien ; la céphalée, les crises convulsives, l'amaurose ne sont apparus que longtemps plus tard. Chez notre deuxième malade, chez le malade de LANGERON et dans beaucoup des cas que nous avons signalés, l'hypertension intracrânienne faisait totalement défaut. Bien plus, nous l'avons vu également, la tumeur hypophysaire elle-même fait parfois défaut, cliniquement ou anatomiquement.

Par conséquent, le mécanisme pathogénique que nous venons d'envisager, et susceptible sans doute d'expliquer des cavités médullaires chez des acromégales, ne nous paraît pas pouvoir être retenu pour éclairer la symptomatologie de nos malades.

2°) On est ainsi amené à envisager une pathogénie différente : étant toujours admis que l'acromégalie est le fait cliniquement primitif, et le syndrome syringomyélique le fait cliniquement secondaire, on peut rattacher les symptômes neurologiques à une *prolifération des cellules épendymaires*, qui serait de constatation assez fréquente à l'autopsie des acromégales. Cette prolifération épendymaire s'apparenterait ainsi plus ou moins aux épendymogliomes, qui sont à l'origine de certaines syringomyélies authentiques.

En faveur de cette hypothèse viennent plaider les constatations anatomiques de quelques auteurs. PETREX constate, en effet, à l'examen de la moelle de son premier malade, une prolifération anormale de l'épithélium du canal central et une sclérose périvasculaire qui, par étroitesse, pénètre dans les cornes antérieures, parfois jusque dans leur partie la plus antérieure ; il ne constate pas de prolifération gliale, ni de cavités. Il a retrouvé dans la littérature trois autres cas où des lésions épendymaires de la moelle ont été signalées chez les acromégales. D'après FISCHER, la prolifération de l'épithélium épendymaire peut être provoquée par l'acromégalie. Cette prolifération épendymaire a encore été constatée par SCHULTZ

chez un adiposo-génital avec acromégalie, par LINSMAYER, par MEYER, par FINZ. DALLEMAGNE a vu des masses gliomateuses dans le bulbe, mais il s'agissait, il est vrai, d'un sarcome pituitaire.

Il reste cependant à expliquer les rapports de causalité entre l'acromégalie et la prolifération de l'épendyme. S'agit-il d'une simple réaction d'irritation à une hypertension du liquide épendymaire ? Ou bien peut-on, avec MAC BRIDE, faire jouer un rôle plus direct à l'hypophyse elle-même ? MAC BRIDE remarque en effet que la splanchnomégalie, fréquente dans l'acromégalie, est caractérisée histologiquement par un processus d'hyperplasie suivi de fibrose, et qu'un processus similaire peut jouer au niveau des cellules épendymaires. A la vérité, cette action de l'hypophyse par sécrétion interne, pour séduisante qu'elle soit, est purement hypothétique.

DEUXIÈME HYPOTHÈSE : L'ACROMÉGALIE EST SECONDAIRE A LA SYRINGOMYÉLIE

Si, dans la presque totalité des cas que nous avons vus, l'acromégalie précède cliniquement le syndrome syringomyélique, on peut cependant tenter de renverser le problème, c'est-à-dire se demander si l'acromégalie n'est pas consécutive à une syringomyélie préexistente. On sait en effet que bien souvent la traduction clinique de cette affection médullaire reste des plus discrètes, se limitant par exemple pendant de longues années à une cyphoscoliose (FOIX), à des troubles sensitifs (LHERMITTE et NEMOURS-AUGUSTE), à une hypertrophie de la main (GUILLAIN), etc. On peut même attribuer peut-être ces faits à l'origine congénitale de certaines syringomyélies.

Comment, dans ces conditions, peut-on expliquer la filiation de la syringomyélie à l'acromégalie ?

1°) Certains auteurs ont décrit une *acromégalie d'origine mésocéphalique*. Ils pensent qu'il existe dans la mésocéphale un centre régulateur de la morphogénèse. C'est

ainsi que CAMPAILLA (1935) a cru pouvoir rapporter un cas d'acromégalie à une syphilis du mésocéphale, l'hypophyse étant parfaitement normale à l'examen histologique. C'est à cette théorie que fait appel VERSILOV pour son cas de syringomyélie et d'acromégalie, qu'il intitule « l'acromégalie en rapport avec les lésions du cerveau moyen » : l'examen anatomo-pathologique ne lui a montré aucune modification hypophysaire ; la gliose envahit la moelle dorsale et allongée, expliquant la syringomyélie ; elle pénètre le tuber cinereum, expliquant pour l'auteur l'acromégalie.

Mais s'il apparaît que certaines lésions mésocéphaliques, telles qu'une lésion syphilitique ou même une lésion syringomyélique, peuvent entraîner l'acromégalie, il est sans doute excessif d'enlever à l'hypophyse son rôle dans l'apparition de cette acromégalie : on sait, en effet, l'importance des connexions nerveuses de l'hypophyse avec les formations sous-thalamiques. Par ailleurs, chez notre premier malade, chez celui de LANGERON, chez ceux de MAC BRIDE, les signes de tumeur hypophysaire étaient indiscutables.

2°) Une autre hypothèse, soulevée par MAC BRIDE et retenue par LANGERON, est celle de l'*hydrocéphalie* consécutive à l'hydromyélie. On sait en effet la fréquence de l'adénome hypophysaire avec acromégalie dans les hypertensions intracrâniennes.

3°) Enfin, une dernière explication nous paraîtrait encore possible, théoriquement du moins. Elle découlerait des conceptions actuelles, en partie hypothétiques d'ailleurs, sur l'innervation hypophysaire. L'hypophyse reçoit une double innervation : d'une part, le faisceau hypothalamo-pituitaire (ROUSSY et MOSINGER) qui serait formé de fibres parasympathiques (LARUELLE ; COLLIN et HENNEQUIN) ; d'autre part, des filets nerveux provenant du ganglion cervical supérieur, qui seraient holosympathiques (COLLIN et HENNEQUIN). Plusieurs auteurs admettent que la préhypophyse est sous le contrôle du ganglion

cervical supérieur, que la pars intermedia et le lobe postérieur sont sous le contrôle de l'hypothalamus. D'autres auteurs (COLLIN et HENNEQUIN ; CAHANE) supposent que toute la glande a une double innervation totale, et que son fonctionnement dépend de l'équilibre entre le tonus sympathique et le tonus parasympathique. Enfin ROUSSY fait remarquer que le ganglion cervical supérieur commande l'innervation de tous les vaisseaux de l'hypophyse, et qu'il est logiquement sous la dépendance de centres de la moelle cervico-dorsale.

Quoi qu'il en soit, LERICHE, chez l'homme, a démontré qu'on peut agir sur l'hypophyse en intervenant sur le ganglion cervical supérieur. Et surtout l'expérimentation sur l'animal pratiquée par COLLIN et HENNEQUIN, par ROUSSY et MOSINGER, a montré que l'extirpation du ganglion cervical supérieur détermine un hyperfonctionnement hypophysaire manifeste. Selon COLLIN et HENNEQUIN, le trouble ainsi provoqué est durable et défini : « Après une phase de cyanophilie et d'excrétion massive de produits hypophysaires, on observe un virage chromophile de la glande, qui est suivi d'une régénération des cellules chromophiles, puis d'une nouvelle phase de cyanophilie et d'excrétion. »

* Connaissant l'extension fréquente des lésions syringomyéliques aux formations sympathiques intramédullaires (André THOMAS), on peut concevoir une atteinte des cellules nerveuses du centre médullaire de l'hypophyse, cellules donnant naissance aux fibres préganglionnaires du ganglion sympathique cervical supérieur. On peut même souligner que, chez notre premier malade, la participation sympathique était affirmée par un syndrome de Claude Bernard-Horner. Mais, à supposer qu'une atteinte du centre d'innervation de l'hypophyse existât, il semble improbable qu'elle puisse déterminer un trouble de la sécrétion hypophysaire assez prolongé et assez électif pour aboutir à l'acromégalie : on sait, en effet, l'indépendance fonctionnelle des divers relais cellulaires du système végétatif.

TROISIÈME HYPOTHÈSE : UN PROCESSUS COMMUN
EST A L'ORIGINE ET DE L'ACROMÉGALIE
ET DU SYNDROME SYRINGOMYÉLIQUE

On peut concevoir, par exemple, qu'une *hypertension intracrânienne* soit responsable à la fois de l'acromégalie et du syndrome syringomyélique. Nous avons vu plus haut, en effet, que les hydrocéphalies, les tumeurs cérébrales et les compressions lentes de la moelle pouvaient entraîner la syringomyélie. D'autre part, l'apparition de syndromes neuro-hypophysaires (syndrome de Babinski-Frölich, type maigre de dyspituitarisme de Cushing, acromégalie) au cours des tumeurs intracrâniennes non hypophysaires est bien connu maintenant (PUECH) ; on a même constaté en pareil cas l'adénome hypophysaire à l'autopsie (BAUDOUIN et PUECH) ; bien plus, l'hyperplasie éosinophile de l'hypophyse a été observée dans un « syndrome adiposo-génital associé à un état acromégaloïde chez un sujet porteur de dilatation ventriculaire ancienne et généralisée, exempt de tumeur cérébrale ou hypophysaire » (DAVID, BERDET et DAUM). Il est particulièrement intéressant de rapprocher de cette observation d'une part nos cas d'acromégalie et de syndrome syringomyélique, d'autre part un malade étudié cliniquement par BABONNEIX et DENOZELLE et anatomiquement par BABONNEIX et LHERMITTE, et qu'ils résument ainsi :

« En résumé, on constate plusieurs ordres de symptômes :

1° Les uns semblent, *a priori*, pouvoir être rattachés à une *syringomyélie* : mains de prédicateur, atrophie des muscles de la main et de l'avant-bras, cyphose cervico-dorsale, abolition des réflexes tendineux aux membres supérieurs, exagération des mêmes réflexes aux membres inférieurs. Mais pourquoi ne nous a-t-il pas été donné d'observer de la thermoanesthésie ?

2° Les autres paraissent ressortir au *syndrome adiposo-génital* : peu de développement des testicules, gynécomastie, obésité, présence de masses lipomateuses diverses. (Augmentation très notable de la selle turcique ; polyurie).

3° Phénomènes d'hypertension intracranienne, cécité, céphalée, etc... »

A l'autopsie: hydrocéphalie (3° ventricule), hydromyélie énorme de la moelle cervicale, l'hypophyse n'a pas été vue.

Enfin, en dehors de l'hypertension intracranienne, signalons qu'un *traumatisme*, déterminant à la fois des micro-lésions de l'hypophyse et de la moelle serait théoriquement susceptible de créer l'association d'acromégalie et de syndrome syringomyélique.

En conclusion de cet essai pathogénique, dont nous n'ignorons pas la grande part d'hypothèses hasardeuses, il semble que l'association d'un syndrome syringomyélique à l'acromégalie ne relève pas toujours des mêmes causes.

Chez nos malades, comme chez la plupart de ceux déjà observés, le fait primitif semble bien avoir été l'acromégalie. Les troubles neurologiques sont survenus avant tout signe d'hypertension intracranienne : nous pensons qu'on ne peut guère les expliquer que par une prolifération épendymaire, peut-être en relation avec l'hypersécrétion des cellules éosinophiles de l'hypophyse.

DEUXIÈME PARTIE

L'association d'atrophie musculaire myélopathique et d'affection hypophysaire

Dans cette deuxième partie de notre étude, nous apportons deux observations dans lesquelles une acromégalie s'accompagne d'atrophie musculaire liée à une altération médullaire : la topographie Aran-Duchenne de l'atrophie, la fibrillation musculaire, la réaction de dégénérescence constatées chez nos malades, traduisent en effet une lésion de la corne antérieure. Prenant prétexte de ces observations, nous nous sommes proposés de faire une revue d'ensemble des atrophies myélopathiques qui avaient pu être déjà notées dans des affections hypophysaires. Du cadre de cette revue, nous avons d'ailleurs éliminé systématiquement certaines atrophies dont la pathogénie ne prête pas à discussion : nous voulons parler des paralysies atrophiques relevant de l'hypertension intracrânienne satellite d'une tumeur hypophysaire ; nous voulons parler également des atrophies liées à une affection primitive du névraxe (telle que la syphilis ou l'encéphalite épidémique), ayant retenti sur l'hypophyse par atteinte mésocéphalique.

A la vérité, nous n'avons retrouvé dans la littérature

que fort peu de ces associations d'atrophie musculaire myélopathique et de syndrome hypophysaire.

Dans l'acromégalie, certaines observations sont assez comparables aux nôtres. Plusieurs observations de maladie de Cushing comportent un syndrome neurologique avec atrophie musculaire : il s'agit d'ailleurs là de faits très différents des nôtres. Par contre, dans le syndrome adiposo-génital de Babinski-Frölich, mis à part le cas d'atrophie syringomyélique (BABONNEIX) que nous avons signalé plus haut, nous n'avons connaissance d'aucune observation d'atrophie d'origine médullaire ; il en est encore de même dans les autres maladies hypophysaires. Notons cependant, sans y insister, la récente constatation, par PALIARD, DECHAUME, MULLER et VALLIER, de paraplégie spasmodique en flexion et adénome hypophysaire, sans aucune relation apparente entre les deux phénomènes pathologiques.

Au total, l'association d'affection hypophysaire et d'atrophie myélopathique ne comporte que quelques cas isolés et disparates, dont l'interprétation est difficile. Sans vouloir en tirer argument pathogénique, il est curieux de noter que ces faits exceptionnels ont été signalés uniquement dans des syndromes d'hyperfonctionnement glandulaire, l'acromégalie et la maladie de Cushing. Nous les envisagerons successivement dans ces deux affections.

CHAPITRE PREMIER

LA COEXISTENCE D'ATROPHIE MUSCULAIRE MYÉLOPATIQUE ET D'ACROMEGALIE

A) OBSERVATIONS

OBSERVATION 3. — N. R..., homme de 70 ans, célibataire

Antécédents : Son père était très grand ; il est mort de cause inconnue. Sa mère est morte de pneumonie peu de temps après l'avoir mis au monde. Il n'a pas de frères ni de sœurs. Dans sa jeunesse, il était très robuste, exerçant des métiers manuels avec énergie. Rien à noter pendant son adolescence. Sa vie sexuelle fut normale jusqu'à 30 ans : à cet âge, l'appétit sexuel disparut brusquement.

Histoire de la maladie : Vers l'âge de 25 ans, cet homme a commencé à se rendre compte de déformations du visage : il croyait se trouver « laid mais normal ». Progressivement, les saillies faciales et les extrémités augmentent de volume.

Vers l'âge de 40 ans, le malade ressent des paresthésies des deux mains et la force musculaire des bras diminue ; il devient maladroit et asthénique. Depuis 10 ans, l'atrophie musculaire est très marquée ; il a été traité plusieurs fois par l'électricité et dit avoir été amélioré.

Etat actuel :

Le syndrome acromégalique est typique et intense. En particulier le prognathisme, l'agrandissement des mains et des pieds sont très accentués.

Le malade se plaint de céphalées intenses, à caractère de migraine, puis de céphalée gravitive.

A la radiographie, la selle turcique est triplée de volume, avec érosion des apophyses clinoides postérieures. Le sinus frontal est très développé.

Métabolisme basal : + 16 %.

Glycémie : 2 gr. 60.

Glycosurie : 25 gr. par litre.

Pas de symptômes cliniques de diabète.

B. W. négatif.

L'*atrophie musculaire* est accentuée et bilatérale. Elle affecte les muscles de la main, de l'avant-bras et du bras du côté droit ; les muscles de la main et de l'avant-bras gauche. On note des contractions fibrillaires sur les muscles atrophiés.

La sensibilité est normale à tous les modes. L'exploration clinique et radiologique de la colonne vertébrale est normale, en dehors de l'existence d'exostoses des corps vertébraux.

Les réflexes stylo-radiaux sont abolis des deux côtés ; les autres réflexes tendineux des membres supérieurs et ceux des membres inférieurs sont normaux.

Le reste de l'examen neurologique est négatif.

La réaction de dégénérescence est positive ; les chronaxies n'ont pas été mesurées.

Evolution. — Un traitement de radiothérapie profonde hypophysaire améliore la céphalée, mais la faiblesse musculaire augmente. En même temps on institue un régime de restriction des hydrates de carbone (incorrectement suivi), et un traitement insulinaire, qui ne font pas disparaître la glycosurie, et qui n'abaissent pas la glycémie qui reste à 2 gr. 45.

OBSERVATION 4. — A. F..., homme de 46 ans, célibataire, cordonnier.

Antécédents : Son père est mort de cause inconnue. Il a eu 5 frères : deux sont morts dans la première enfance ; les trois autres sont vivants et très vigoureux. Il n'a pas eu de maladies importantes, sauf une fièvre typhoïde probable à 10 ans.

Histoire de la maladie : Cet homme a eu une vie sexuelle très précoce et très active jusqu'à 25 ans. A cette époque, l'appétit sexuel a diminué, et depuis l'âge de 30 ans l'impuissance est complète.

Vers 20 ans, il a commencé à se rendre compte de déformations du visage et des mains : sur une photographie prise à 15 ans on trouve déjà des traits d'hyperpituitarisme.

Depuis l'âge de 30 ans, le malade a commencé à accuser de la faiblesse musculaire dans les bras, surtout à droite, lui rendant plus

difficile son métier de cordonnier. Cette faiblesse musculaire s'est accentuée lentement et progressivement. Il y a quatre ans elle a augmenté rapidement, et le malade s'est alors aperçu d'une diminution de volume des masses musculaires, jusqu'alors très développées.

Etat actuel. — Le Syndrome acromégalique est typique, affectant les extrémités et la face. Taille : 1 m. 76 ; poids : 82 kg.

Subjectivement, il n'y a que quelques céphalées rares.

La radiographie du crâne montre une augmentation considérable de la selle turcique, avec des apophyses clinoides normales. Les sinus frontaux et maxillaires sont très développés.

Métabolisme basal : + 22 %.

Urines normales.

Glycémie : 1 gr. 10.

B. W. négatif.

L'*atrophie musculaire* est d'intensité moyenne. Elle affecte les muscles des mains et des avant-bras des deux côtés. Elle est plus accentuée à droite et de ce côté la main commence à prendre une attitude en griffe. On note des contractions fibrillaires dans les muscles atrophiés, surtout à droite ; de l'acrocyanose.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité.

Le reste du système musculaire est normal.

L'exploration du système nerveux est par ailleurs négative : les réflexes tendineux sont conservés aux membres supérieurs (le stylo-radial est cependant diminué, surtout à droite).

Réaction de dégénérescence nette ; légère augmentation de la chronaxie.

B) DIAGNOSTIC DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE

Dans ces deux observations, l'atrophie musculaire, d'évolution progressive, atteint de façon symétrique les membres supérieurs, avec une topographie de type Aran-Duchenne ; elle entraîne une gêne fonctionnelle marquée. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués ou abolis ; il existe des fibrillations musculaires ; il y a réaction de dégénérescence et augmentation de la chronaxie. Tout autre signe neurologique est absent : pas de douleurs, pas de troubles objectifs de la sensibilité, rien d'anormal aux membres inférieurs ni dans le domaine des paires crâniennes.

a) Il ne saurait être question d'une *myopathie* : même en ne tenant pas compte de l'âge de nos malades, ni de l'intégrité de la racine du membre et de la face, l'existence de fibrillations et d'une réaction de dégénérescence élimine d'emblée une atteinte musculaire primitive.

b) Malgré les exostoses vertébrales notées à la radiographie chez notre premier malade, nous ne retiendrons pas la possibilité d'une *compression radiculaire*, étant donnée l'absence de tout syndrome douloureux.

c) On pourrait davantage songer, devant cette atrophie Aran-Duchenne, à la *syringomyélie*. La première partie de ce travail avait trait précisément à de semblables associations cliniques d'acromégalie et de syndrome syringomyélique. Mais, ici, l'absence des troubles dissociés de la sensibilité, l'absence de signes pyramidaux aux membres inférieurs, l'absence de cypho-scoliose ou d'autre trouble trophique ne permet plus d'envisager ce diagnostic.

d) Cette atrophie Aran-Duchenne ne peut être rattachée à la *sclérose latérale amyotrophique* : la maladie de Charcot s'accompagne d'atteinte bulbaire, avec syndrome labio-glosso-laryngé, et d'une atteinte bipyramidale, avec signes spasmodiques aux membres inférieurs. La lenteur de l'évolution chez nos malades suffit d'ailleurs à éliminer cette affection.

e) Malgré la négativité des réactions sérologiques, et malgré l'absence de tout signe clinique de spécificité, il resterait à discuter une *amyotrophie syphilitique* ; mais les descriptions de RAYMOND, de LÉRI, de Jean CHRISTOPHE insistent sur la grande irrégularité de distribution et sur la topographie, le plus souvent asymétrique, des amyotrophies par méningo-myélite syphilitique. Souvent d'ailleurs, les lésions débordent la corne antérieure et atteignent les faisceaux blancs : le tableau clinique comporte quelques signes de la série tabétique, ou quelques signes pyramidaux (formes rappelant la sclérose latérale amyotrophique).

f) Au total, l'atrophie musculaire de nos malades, en l'absence de tout signe associé, s'apparente étroitement à la *poliomyélite antérieure chronique*, qui, pour la plupart des auteurs contemporains, est un type nosologique défini, comme le voulaient déjà CHARCOT et LANDOUZY.

C) COURTE ETUDE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons signalé, dès le début de notre travail, la fréquence de l'atrophie musculaire dans l'acromégalie, atrophie parfois si marquée que certains auteurs ont décrit une forme amyotrophique (DUCHESNEAL ; BARKER). En réalité, ces auteurs étudient surtout l'amyotrophie généralisée qui peut survenir à une phase plus ou moins avancée de la maladie, et qui traduit la participation du tissu musculaire à l'amaigrissement général du sujet. A cette forme amyotrophique, la plupart des auteurs rapportent leurs observations. Ainsi BRETON et MICHAUT (1900) observent, chez un acromégale typique, une atrophie musculaire très marquée aux quatre membres, en particulier aux muscles thénariens, hypothénariens et interosseux, avec réflexes tendineux abolis, sensibilité normale, simple diminution de l'excitabilité faradique et galvanique : ils pensent qu'il s'agit de la forme amyotrophique de Duchesneau.

Par contre, les atrophies musculaires localisées sont rarement signalées. De plus les renseignements d'ordre neurologique contenus dans les observations (HUSMANS ; HAGELSTAMM ; HAVSKOVEC ; COMINI ; HOLSTI ; etc...) sont insuffisants pour porter un diagnostic sur la nature de l'atrophie, pour classer cette atrophie dans les cadres nosologiques. Nous ne pouvons retenir, par ailleurs, le curieux malade de LÉCHELLE, THIÉVENARD et COSTE (1935) chez qui s'associaient une acromégalie stabilisée depuis dix ans et une sclérose latérale amyotrophique indubitable, avec participation bulbaire : chez ce malade, en effet, les auteurs n'ont trouvé aucune connexion possible

entre les deux affections, et ils concluent à une simple coïncidence.

Ce cas isolé mis à part, aucune des observations d'acromégalie que nous avons relues ne signale d'atrophie musculaire myélopathique définie. Dans quelques-unes d'entre elles, cependant, il nous semble bien que l'amyotrophie observée pourrait être voisine de celle de nos malades. Ainsi, dans l'observation 4 de sa thèse, SOUZA-LEITE décrit comme suit une atrophie de la main gauche :

« La main gauche présente d'une façon très notable à sa face dorsale une série de dépressions correspondant aux espaces interosseux ; les tendons y sont assez saillants et il semble qu'il y ait diminution des muscles interosseux ; cette dépression est surtout marquée pour le dernier espace interosseux dorsal et pour l'espace qui sépare pouce et index. Il y a là une diminution de volume évidente et il semble que, d'après les affirmations de la malade, cette diminution se soit montrée dès les premiers temps de la maladie. » Les mouvements d'écartement et de rapprochement des doigts sont moins aisés qu'à droite ; la flexion du poignet est plus faible à gauche ; le bras gauche est moins fort.

Ainsi encore FRITSCHÉ et KLEBS (Obs. 28, thèse SOUZA-LEITE) décrivent chez leur malade les signes suivants :

La musculature est flasque et maigre partout, sauf à la nuque, la force musculaire est diminuée. « L'atrophie des muscles est surtout marquée aux bras, aux mollets, et notamment aux éminences thénar et au dos de la main, où, par suite de la disparition des interosseux, de profonds sillons se voient entre les métacarpiens. »

Au total, nous n'avons retrouvé dans la littérature aucune observation où l'acromégalie s'accompagnât, comme chez nos deux malades, d'une atrophie musculaire progressive du type poliomyélite antérieure chronique.

D) HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

En l'absence de renseignements anatomiques, la discussion pathogénique ne porte que sur des données confuses. On ne saurait retenir l'explication facile par une

coïncidence : en fait, l'atrophie musculaire progressive de nos malades paraît bien secondaire, cliniquement, à leur acromégalie ; et les descriptions initiales sur l'acromégalie signalent déjà la possibilité d'une atrophie des muscles de la main.

Peut-on rattacher cette atrophie à une altération de la colonne cervicale ? On pourrait y songer devant le processus ostéophytique visible sur la radiographie de notre premier malade. Mais l'absence de douleurs radiculaires indiquerait une atteinte exclusive, et fort improbable des racines antérieures ; d'autre part, une atrophie par lésion radiculaire ne comporterait pas cette fibrillation si nette chez nos malades.

Quant à l'hypothèse d'une compression médullaire par suite de la cypho-scoliose, l'absence de tout signe d'automatisme médullaire ne permet pas de s'y arrêter.

Peut-on voir, dans l'acromégalie, des lésions médullaires susceptibles d'expliquer l'atrophie musculaire ? De fait, des lésions dégénératives de la moelle ont été parfois constatées à l'autopsie. C'est ainsi que SAINTON et STATE, décrivant la forme douloureuse de l'acromégalie, font jouer un rôle à la dégénérescence des cordons de Goll, observée anatomiquement chez un de leurs malades. On a même décrit un pseudo-tabès pituitaire (OPPENHEIM ; RADOVICI et PAPAZIAN ; NEEDLES). Nous avons étudié, d'autre part, les faits de cavités médullaires ou de prolifération épendymaire.

En réalité, chez nos malades, l'atrophie musculaire est isolée : aucun signe clinique ne permet d'invoquer une atteinte concomittente des faisceaux blancs. Il semble bien que la lésion initiale porte exclusivement sur les cellules motrices de la corne antérieure. L'hypertension intracrânienne, manifeste chez notre premier malade, joue peut-être un rôle analogue à celui envisagé dans la première partie de ce travail.

On pourrait enfin poser l'hypothèse d'une action hormonale de l'hypophyse sur la trophicité des cellules nerveuses motrices, par neurocrinie ou par hydrencéphalo-

crinie. Il est connu, en effet, que l'hyperneurocrinie expérimentale (ROUSSY et MOSINGER) peut déterminer la mort de certains éléments nobles du tissu nerveux. Il ne saurait d'ailleurs être question, dans notre esprit, d'ajouter une fonction de plus aux trop nombreuses fonctions aujourd'hui attribuées à l'hypophyse : mais, avec certains auteurs, nous tendrions plutôt à admettre que l'action des sécrétions internes hypophysaires se ramène surtout à un processus stimulant la multiplication et l'activation fonctionnelle des cellules. Quoi qu'il en soit, aucun des faits actuellement connus ne nous permet d'appuyer cette hypothèse d'une action hormonale de l'hypophyse, et nous ne saurions la retenir.

CHAPITRE II

LES ATROPHIES MUSCULAIRES DANS LA MALADIE DE CUSHING

Nous avons signalé, dans l'introduction de ce travail, que la faiblesse et l'atrophie musculaires des membres faisaient fréquemment partie du tableau clinique attribué au basophilisme hypophysaire. CUSHING attirait déjà l'attention sur ce point dans sa description initiale ; REICHMAN, RAAB, PHILIBERT y ont insisté. Nous nous proposons de rassembler dans ce chapitre les observations dans lesquelles l'atrophie musculaire occupe une place prépondérante ; nous nous bornerons à donner le résumé des constatations des différents auteurs et leurs conclusions pathogéniques. Les faits, ici encore, sont très disparates ; par une nécessité de groupement, dont nous nous excusons, ils ne répondent pas tous à la dénomination d'atrophies myélopathiques.

I. — Certaines atrophies, en effet, accompagnent un syndrome neurologique central consécutif à l'hypertension artérielle, par hémorragie cérébrale (ROCH) ou par foyers de ramollissement successifs (ANDERSON).

II. — D'autres atrophies musculaires, quoique cliniquement importantes, ne peuvent être rapportées avec certitude à une lésion neurologique précise. Ainsi, chez un malade de DE BUSCHER, « les membres sont plutôt grêles ; les réflexes sont très diminués et il existe une

parésie importante du psoas iliaque et du quadriceps droits. » De même, chez un malade observé par PHILBERT, « une faiblesse des jambes progressive aboutit bientôt à une atrophie musculaire extrêmement marquée. Le malade peut à peine marcher ; le droit antérieur gauche est réduit à une mince bande de 2 à 3 cm. de large. Les réflexes, diminués, sont cependant conservés. Plus tard, l'atrophie musculaire gagne le membre supérieur, mais d'une façon beaucoup plus lente et moins intense, ainsi que les muscles vertébraux (une cyphose progressive se dessine), les muscles larges de l'abdomen. »

III. — Enfin, dans les observations qui suivent, l'atrophie musculaire fait partie d'un syndrome neurologique complexe.

Malade de GIRAUD, MARGAROT et RIMBAUD. — Homme de 20 ans, chez qui le syndrome de Cushing s'est constitué en un an et demi.

« A ce tableau si caractéristique de la maladie de Cushing se superposent des signes de paraplégie spasmodique : la marche est difficile, saccadée, avec élargissement de la base de sustentation : on n'observe pas de latéropulsion. Les réflexes tendineux sont vifs aux membres inférieurs avec léger clonus du pied et de la rotule à droite. Le phénomène des orteils se fait en extension des deux côtés. Les réflexes crémastériens et abdominaux sont abolis.

« On ne décèle aucune modification des sensibilités superficielles ou profondes. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. Les pupilles se contractent à la lumière et à l'accommodation. L'acuité visuelle est diminuée (0,2), mais on ne décèle pas d'hémianopsie ; le fond d'œil est normal. »

« La ponction lombaire montre une dissociation albumino-cytologique (albumine 11 gr., éléments, 2) ; le liquide retiré par ponction sous-occipitale est normal. »

« Les injections lipiodolées par voie ascendante et descendante montrent l'existence d'un obstacle entre la 3^e et la 10^e vertèbre dorsale. L'arrêt du lipiodol est complet : les limites inférieure et supérieure de la compression sont irrégulières (aspect frangé). »

« La paraplégie tend à perdre son caractère spasmodique et à devenir flasque, ce qui apparaît comme un symptôme indiscutable de gravité. »

« Un seul point demeure obscur : la cause de la paraplégie spasmodique. L'exploration rachidienne a démontré qu'il s'agissait d'une compression médullaire par une tumeur dont nous ignorons la nature. Etant donnée la fréquence de l'hyperplasie surrénale au cours du syndrome, il serait logique de penser à une métastase d'un cortico-surrénalome cliniquement indécélable, mais aucune donnée ne vérifie cette hypothèse. Le squelette rachidien, qui est un lieu d'élection de ces localisations tumorales secondaires, est ici radiologiquement indemne.

« On ne peut davantage conclure à une simple coïncidence. L'apparition très voisine des syndromes glandulaire et médullaire semble devoir faire écarter cette hypothèse. »

(Ce malade a été revu deux ans plus tard par RIMBAUD, MARTIN et FASSIO : l'irradiation de l'hypophyse et des surrénales a amené la guérison pratique, ce qui, pour les auteurs, serait peut-être en faveur du surrénalome).

Malade de H. ROGER, ALLIEZ et JOUVE. Homme de 27 ans, chez qui évoluent simultanément les signes de basophilisme hypophysaire et un syndrome neurologique. Les premiers symptômes datent de l'hiver 1933-34 ; ils sont caractérisés par l'apparition d'obésité thoraco-abdominale, qui n'inquiète pas le malade. « Il se plaint cependant, au cours de l'été 1934, de façon très temporaire (une à deux semaines), de vives douleurs lombaires et d'une douleur irradiée sur le trajet du nerf sciatique gauche. » Il cesse son travail en décembre 1934. « Il éprouve, dès lors, une faiblesse très marquée aux deux membres inférieurs, surtout à droite ; en marchant, il trébuche facilement. Un peu plus tard la force des membres supérieurs est également amoindrie ».

Le malade est examiné au début de 1935. En plus des différents symptômes de la maladie de Cushing, il y a « un syndrome neurologique de parésie cubitale bilatérale et de parésie de la racine des membre inférieurs » : « à la face, nous ne notons aucune atteinte appréciable des nerfs craniens. La vision est assez bonne, quoique le malade déclare avoir par moments des brouillards oculaires. Le champ visuel n'est pas grossièrement modifié, le fond d'œil présente un léger flou des contours papillaires et une P. A. R. de 70. La motilité oculaire est normale ; une très légère inégalité pupillaire (OG > OD) coïncide avec l'exophtalmie plus accentuée à gauche ».

« Aux membres supérieurs, existe un syndrome cubital bilatéral prédominant à droite, avec ébauche de griffe, légère atrophie des éminences hypothénar et des premiers espaces interosseux, hypoesthésie remontant au tiers inférieur de l'avant-bras, sans douleur spontanée ni hypertrophie du nerf. Les réflexes sont normaux. L'électrodiagnostic ne montre pas d'hypoexcitabilité notable.

« La motilité et la sensibilité des autres segments sont conservés.

« Aux membres inférieurs, la parésie des racines et de la région lombaire empêche le malade de s'asseoir seul lorsqu'il est couché, l'oblige à faire effort pour ne pas tomber en arrière lorsqu'il est assis, empêche le maintien de la position gynécologique. La parésie prédomine dans le crural droit avec hypoesthésie nette dans le territoire de ce nerf ainsi que dans celui du fémoro-cutané, où le malade signale spontanément des fourmillements. Il n'y a pas d'atrophie musculaire, sauf au niveau des fesses. Le réflexe rotulien droit est nettement diminué. Les plantaires se font en flexion.

« La P. L. a été refusée par le malade. L'examen du rachis montre une souplesse suffisante du cou ; par contre, une douleur un peu diffuse vers D₈ D₁₀ s'accompagne d'une très légère raideur de cette région. Une radiographie de tout le rachis, en dehors d'une grosse décalcification de toutes les vertèbres, montre sur les radiographies de 3/4 un léger aplatissement de D₈ et D₁₀, avec élargissement des disques sus et sous-jacents, en particulier le disque D₉ D₁₀. La radiographie systématique de tout le squelette montre une *ostéoporose généralisée*. »

.....

Les clichés pulmonaires révèlent par ailleurs l'aspect typique de métastases cancéreuses s'accroissant à deux mois d'intervalle. Mort le 16 avril 1935. Pas d'autopsie.

Au total, le tableau de la maladie de Cushing est au complet, mais deux particularités sont à noter : un syndrome neurologique du type radiculaire ; des métastases néoplasiques dans les deux poumons et le rachis dorsal (les auteurs éliminent une ostéoporose non néoplasique).

« Il paraît logique d'attribuer à des *métastases radiculaires*, ou méningo-radiculaires, le double syndrome cubital et la double parésie crurale. »

Malade de LANGERON. — Jeune fille de 19 ans, chez qui se constitue en quelques mois (janvier 1933 à juillet 1933) un tableau très accusé de « virilisme pilacé, hypertension modérée, aménorrhée » faisant penser à une tumeur surrénalienne. Celle-ci n'ayant pas été trouvée à l'intervention exploratrice, l'auteur pense que son observation « rentre probablement dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing ». Au cours de l'évolution de cette affec-

tion se sont ajoutés d'une part des troubles psychiques, d'autre part un syndrome neurologique : « En novembre 1933, est apparue une quadriplégie avec atrophie Aran-Duchenne des deux mains, affaiblissement très marqué des réflexes tendineux sans Babinski, incontinence des sphincters, cachexie progressive ». En janvier 1934, « les masses musculaires ont fondu, la quadriplégie flasque est inchangée ». Mort quelque temps après ; autopsie impossible.

« La quadriplégie, de nature évidemment périphérique, est difficilement explicable ; la ponction lombaire n'a pu être faite ; on ne sentait aucune tumeur périphérique. Le fait peut être rapproché de celui de GIRAUD, MARGAROT et RIMBAUD, dans lequel on notait une paraplégie flasque type compression médullaire. »

Il existe entre ces trois observations des analogies évidentes : leur simple rapprochement montre que, dans le syndrome de Cushing, avec une relative fréquence, semble-t-il, certaines atrophies musculaires relèvent d'une compression radiculo-médullaire. Quelle serait la nature de cette compression ? Il peut s'agir d'une métastase médullaire, vertébrale, ou méningo-radulaire d'une tumeur surrénalienne, selon l'hypothèse de GIRAUD et de H. ROGER : c'est poser une fois de plus la question même de l'entité neurologique de la maladie de Cushing ; or, dans le cas de LANGERON, cette tumeur surrénalienne n'a pas été trouvée à l'intervention exploratrice. Ne serait-il pas plus simple d'attribuer la compression aux modifications vertébrales ostéoporotiques, de constatation courante dans la maladie de Cushing. Il nous semble bien qu'aucun des arguments invoqués dans les observations précédentes ne suffise à éliminer cette hypothèse : en particulier, dans la deuxième observation, il est noté que l'ostéoporose vertébrale est manifeste, alors que les signes donnés en faveur du néoplasme n'ont rien de caractéristique.

TROISIÈME PARTIE

L'association de myopathie et d'affection hypophyso-hypothalamique

Nous apportons ici trois observations de syndrome adipo-génital avec myopathie. Cette association de troubles hypophysaires et, d'une manière plus générale, de troubles endocriniens avec une myopathie a été maintes fois signalée, depuis les rapports d'OPPENHEIM et de SPILLER et la communication de CLAUDE, au *Congrès International de Médecine de Londres*, en 1913. La fréquence des atteintes endocriniennes au cours des myopathies a même conduit certains auteurs à établir une relation de cause à effet entre ces deux ordres de manifestation pathologiques. Ce rôle des endocrines dans la pathogénie de la dystrophie musculaire progressive tend actuellement à passer au second plan, depuis les études récentes sur l'innervation sympathique du muscle strié, et depuis que sont connues les altérations des formations végétatives centrales dans les myopathies : et l'on se demande, avec CURSHMANN si troubles endocriniens et troubles musculaires ne sont pas des « troubles coordonnés » relevant les uns et les autres d'une lésion ou d'une altération fonctionnelle des centres végétatifs supérieurs.

Ce problème complexe est loin d'être résolu, et nous n'apportons, d'ailleurs, aucun élément nouveau : cependant, après avoir passé en revue d'une part les associations de myopathie et de syndrome hypophysaire, d'autre part, les diverses théories pathogéniques des myopathies, nous envisagerons les rapports possibles entre le trouble hypophysaire et le trouble musculaire.

Les corrélations, aujourd'hui bien établies, de l'hypophyse, avec les centres végétatifs supérieurs et avec les autres glandes endocrines, font supposer *a priori* que ce rapport peut être étroit.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

OBSERVATION 5. — *Syndrome de Babinski-Fröhlich et myopathie atrophique* (1).

F. M..., 15 ans, sans antécédents héréditaires notables ; en particulier aucun cas de myopathie dans sa famille. Sa mère est décédée de fièvre puerpérale ; elle n'avait pas eu d'autre enfant. Antécédents personnels : rougeole et scarlatine dans l'enfance.

Histoire de la maladie. Depuis sa naissance, l'enfant a toujours été très gros et asthénique. Vers l'âge de 7 ans, le poids augmente rapidement et l'enfant devient obèse. On attribue cette obésité à l'absence d'exercices physiques par suite de l'asthénie et de la faiblesse musculaire. A la même époque, les parents se rendent compte de l'insuffisance du développement des organes génitaux.

Etat actuel. — Il existe un syndrome *adiposo-génital* typique : une adiposité très marquée rend ce sujet obèse ; l'infiltration graisseuse est particulièrement abondante dans la moitié inférieure du corps (en particulier dans les régions lombo-pelviennes) et dans la région mammaire. Le pénis est celui d'un enfant de 8 à 9 ans ; il y a une cryptorchidie bilatérale et les caractères sexuels secondaires sont absents. On note une acrocyanose très marquée. L'intelligence est normale.

La selle turcique apparaît normale à la radiographie ; le fond d'œil est normal.

Métabolisme basal = — 14,7.

L'adiposité masque imparfaitement une *atrophie musculaire généralisée*, expliquant la faiblesse musculaire accusée par le malade,

(1) Cette observation, qui nous a été communiquée par M. le Professeur G. MARANON, a déjà été publiée dans un travail du D^r F. CRUZ (*Anales de Medicina*, 1936, tome V, p. 441).

et retrouvée aux diverses épreuves classiques chez les myopathiques. Cette atrophie est très accentuée aux jambes et surtout aux muscles pelviens et lombaires, entraînant une lordose accusée. L'atrophie existe aux deux membres supérieurs, mais moins accentuée : elle prédomine également dans les muscles de la ceinture du membre ; seule la main droite est entièrement respectée.

On ne note pas de contractions fibrillaires. La sensibilité est normale. Les réflexes tendineux sont abolis.

Pas de réaction de dégénérescence. Chronaxie 0,86 (membre supérieur gauche).

Métabolisme de la créatine.

Créatinurie = 0 gr. 53 (moyenne de 7 jours).

Après ingestion de 3 grammes de créatine, l'élimination moyenne dans les 3 jours suivants est de 2 gr. 03, et l'élimination totale durant ces trois jours est de 6 gr. 017.

Biopsie du deltoïde.

Phosphagène et autres éléments phosphorés : indosables.

Glycogène : 303 millig. %.

Acide lactique : 120 millig. %.

OBSERVATION 6. — Syndrome de Babinski-Fröhlich et myopathie pseudo-hypertrophique.

G. A..., 13 ans. Parents sains. Pas d'antécédents familiaux connus de myopathies. Deux frères aînés sont morts dans la première enfance. Un autre frère, d'un an plus jeune, est atteint des mêmes symptômes que lui, et fait l'objet de l'observation suivante.

Histoire de la maladie. La mère dit que, depuis toujours, l'enfant était très faible. Les premières années ont été très pénibles, avec de nombreuses angines, et par deux fois une affection pulmonaire aiguë qualifiée de pneumonie. Dès le premier âge, les parents se sont rendus compte de l'insuffisance du développement génital, mais ils n'ont jamais consulté à ce sujet. Depuis les premières années, ils sont surpris de voir qu'une asthénie musculaire coïncide avec un grand développement des muscles des jambes. Vers la 6^e année, le poids a commencé à augmenter d'une manière excessive.

Etat actuel. — On constate un syndrome adipo-génital typique, avec *infantilisme*. La taille est inférieure à celle d'un enfant de 4 ans. Le pénis est infantile avec phimosis très serré ; il y a une double cryptorchidie. L'adiposité est intense, avec distribution caractéristique de la graisse, qui prédomine dans la moitié inférieure du corps.

Il existe une gynécomastie vraie, bilatérale. L'enfant est peu intelligent, distrait et indifférent.

Selle turcique normale. Fond d'œil normal.

Métabolisme basal = — 16 %.

On constate de plus une *myopathie pseudo-hypertrophique*. Malgré l'apparence athlétique des muscles des membres inférieurs, l'enfant accuse une faiblesse musculaire importante, qui se traduit d'ailleurs dans la marche et dans les épreuves classiques. Il existe en outre un commencement d'atrophie scapulo-humérale.

Il n'y a pas de contractions fibrillaires, pas de réaction de dégénérescence. On n'a pas recherché la chronaxie.

Métabolisme de la créatine.

Créatinurie = 0 gr. 47 (moyenne de 6 jours).

Après ingestion de 3 grammes de créatine, l'élimination moyenne pendant les 4 jours suivants est de 2 gr. 08, l'élimination totale dans les 4 jours étant de 8 gr. 33.

OBSERVATION 7. — *Syndrôme de Babinski-Fröhlich et myopathie pseudo-hypertrophique.*

J. A..., 12 ans, frère du précédent, et il est intéressant de noter le curieux caractère familial du double syndrome. Son histoire est exactement la même que celle de son frère : lui aussi a toujours été très faible, sujet à des angines, et aurait eu également deux pneumonies. Dès le premier âge les parents ont remarqué les mêmes signes que chez son frère G., et vers l'âge de 6 ans, l'adiposité est également apparue.

A l'examen, la ressemblance avec le frère est frappante, accentuée par les mêmes manifestations pathologiques. L'adiposité est un peu moins accentuée que chez G..., cependant, la taille est inférieure (celle d'un enfant de 3 ans) ; ici encore, gynécomastie vraie, mais du côté gauche seulement. Même diminution de l'intelligence. Pas d'altération de la selle turcique, ni du fond d'œil. Métabolisme basal = — 18.

Le tableau de la dystrophie pseudo-hypertrophique entraîne une symptomatologie identique.

Métabolisme de la créatine.

Créatinurie = 0 gr. 37 (moyenne de 4 jours).

Après ingestion de 3 grammes de créatine, l'élimination moyenne pendant les 3 jours suivants est de 2 gr. 37, l'élimination totale sur 4 jours est de 7 gr. 74.

Ainsi, les trois observations qui précèdent comportent l'association d'une myopathie à un syndrome adiposo-génital. Peut-on tirer argument du syndrome adiposo-génital pour incriminer un dysfonctionnement hypophysaire ? Chez nos malades, il n'y a aucune modification du champ visuel, aucun signe d'hypertension intracrânienne, aucune altération radiologique de la selle turcique. Il ne saurait donc, ici, être question d'une tumeur, craniopharyngiome ou adénome chromophile, comme dans la description initiale de Babinski. Pendant plusieurs années, à la suite des travaux expérimentaux de CAMUS et ROUSSY (*Congrès international de Neurologie*, 1922), confirmés par BAILEY et BREMER, on a voulu déposséder l'hypophyse de tout rôle dans la détermination du syndrome adiposo-génital, et on attribua ce syndrome à une lésion nerveuse portant sur les centres infundibulo-tubériens : en clinique, les faits d'encéphalite, d'hérédosyphilis, déterminant un syndrome de Babinski-Fröhlich, confirmèrent cette interprétation. Aujourd'hui, une telle opinion paraît excessive ; les multiples travaux sur les corrélations hypothalamo-hypophysaires et hypophyso-hypothalamiques ont abouti à la conception d'un complexe neuro-endocrinien indivisible ; la lésion d'un des termes du complexe entraîne l'altération fonctionnelle de l'autre, et réciproquement.

En ce qui concerne le syndrome adiposo-génital, la discussion porte donc sur le rapport de fréquence de la lésion primitive. ROUSSY et MOSINGER (1934) disent que, dans 43 % des cas, les lésions touchent simultanément l'hypophyse et l'infundibulo-tuber. LHERMITTE, dans son rapport au *Congrès de Londres* (1935), écrit : « Le syndrome adiposo-génital nous apparaît comme lié, non pas à une lésion primitive de l'hypophyse, mais à une altération du tractus infundibulo-tubérien, dont la nature peut être fort diverse depuis les tumeurs jusqu'à l'encéphalite épidémique ; chez l'enfant, où le syndrome apparaît beaucoup plus fréquent que chez l'adulte, il est un facteur étiologique dont il convient de tenir le plus

grand compte : la syphilis ». A l'opposé, d'autres auteurs signalent la part primitive de l'hypophyse : COSSA et PLECH, par exemple, observant récemment une guérison par injections d'extrait de lobe antérieur, en tirent argument en faveur de l'origine essentiellement glandulaire du syndrome adiposo-génital ; de même KILIN (1936), par transplantation d'hypophyse de veau à un adiposo-génital âgé de 19 ans, a obtenu une guérison complète avec fonte de la graisse, augmentation de volume des testicules et développement du système pileux sexuel.

Il faut d'ailleurs ajouter que le syndrome de Babinski-Fröhlich ne résume pas tous « les syndromes adiposo-génitaux » ; très souvent les troubles génitaux sont initiaux (M. LABBÉ, STÉVENIN et VON BOGAERT) ; on peut cependant penser, avec STÉVENIN et FRANCHEL, que « des troubles importants au niveau des glandes génitales peuvent amener des réactions hypophysaires qui, elles-mêmes se répercutent sur les centres diencéphaliques régissant le métabolisme des graisses et le développement sexuel ».

Au total, quelle que soit la pathogénie envisagée, que le rôle de l'hypophyse soit primitif ou secondaire dans le déterminisme du syndrome de Babinski-Fröhlich, le trouble de la sécrétion hypophysaire est constant dans ce syndrome.

C'est ce trouble sécrétoire que nous retenons dans les observations ci-dessus ; l'intérêt de nos observations se trouve d'ailleurs renforcé par les nombreuses constatations de maladie hypophysaire authentique associée à une myopathie : nous les envisageons dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE II

REVUE DES OBSERVATIONS PUBLIÉES SUR L'ASSOCIATION DE MYOPATHIE ET DE SYNDROME HYPOPHYSO-HYPOTALAMIQUE

Les myopathies décrites dans les diverses observations que nous citerons dans ce chapitre répondent à des types cliniques très différents. Mais les myopathies, congénitales ou acquises, forment un groupe d'affections voisines les unes des autres, dont les multiples analogies permettent d'envisager une « conception uniciste ». Notre maître, M. le Professeur GUILLAIN, dans ses *Etudes Neurologiques* (6^e série), écrit : « L'uniformité des lésions musculaires dans les affections dystrophiques cadre bien avec les données de la clinique, qui montre tous les intermédiaires possibles entre les myopathies les plus banales et la myotonie congénitale, en passant par les myopathies distales, la myotonie atrophique typique et la « myotonie atrophique sans atrophie musculaire ». Cette conception uniciste s'appuie aussi sur les remarquables recherches électrologiques de G. BOURGUIGNON. »

L'association de myopathie et d'affection hypophysaire est fréquente et classique ; on est d'ailleurs amené à élargir le cadre de cette association, car, comme l'écrit H. CLAUDE (1936), « dans des observations de myopathies di-

verses et de myotonies atrophiques, il a été signalé des syndromes dont l'origine diencephalique est communément admise (obésité, polyurie). Mais cette question du dérèglement des centres neuro-végétatifs est inséparable de celle du fonctionnement endocrinien... En fait, dans la plupart des observations, c'est avant tout le rôle de l'hypophyse qui, à notre avis, mérite d'être mis en valeur. »

A) CONSTATATIONS CLINIQUES

I. — *Acromégalie*

Les observations d'EULENBERG (1896) et de BREGMAN (1899) sont classiques. CLAUDE (1911) a constaté des signes d'acromégalie et de gigantisme chez un garçon atteint de dystrophie musculaire qui serait (P. MARIE) une myopathie forme Leyden-Moebins. Ultérieurement, l'association d'acromégalie ou de gigantisme et de myopathie est signalée par SANZ, par MARQUARD, par TIMME, par JANNEY, GOODHART et ISAACSON (observation 9), par PAGÈS (observation 2 de sa thèse), par BRANWELL.

En ce qui concerne les dystrophies myotoniques, notons encore que le malade de NICKAU, celui de CHRISTENSEN, avaient un prognathisme notable ; que celui de CHATAGNON, TCHERNIAKOWSKI et TRELLES avait un aspect légèrement acromégaloïde ; que les lèvres et la face du malade de MAAS et ZONDECK « parlaient dans le sens d'une acromégalie » ; GARCIN et ses collaborateurs signalent également « l'aspect légèrement acromégaloïde » chez un malade associant un syndrome thomsénien et un syndrome myxœdémateux.

II. — *Syndrome adipo-génital*

L'adiposité est particulièrement fréquente chez les myopathiques, et notre maître, M. le Professeur G. MARANON, a écrit récemment : « chez divers malades considérés

comme atteints d'atrophie musculaire, nous avons pu vérifier que l'adiposité qu'ils présentent fréquemment et que l'on attribue au repos imposé par l'invalidité est, en réalité, une véritable adiposité hypophysaire avec insuffisance génitale et atrophie musculaire secondaire. » SCHAEFER (1932) considère également que la dystrophie musculaire et la dystrophie adiposo-génitale sont presque toujours associées et masquées l'une par l'autre.

Quoi qu'il en soit, depuis l'observation de FRIEDREICH (1873), et depuis celles de FOERSTER et de SPILLER (1913), l'association de myopathie et de syndrome de Babinski-Fröhlich a été publiée par de nombreux auteurs : tantôt le syndrome est pur ; tantôt un diabète insipide discret s'y associe ; dans quelques cas, des altérations radiologiques de la selle turcique sont constatées. L'abondance même des publications sur ce sujet nous conduit à penser que notre revue est certainement incomplète. Aussi nous contenterons-nous de citer les auteurs et les dates des observations que nous avons lues : DZIEMBOWSKI (1917) ; MAC COUCH et LUDLUM (1916) ; BROCK et KAY (1921, 2 cas) ; FRAËNKEL (1922) ; PATTEN (1923) ; LEWIN (4 fois sur 39 cas) ; BRANWEL (1925) ; LOTTE LAUDE (1926) ; STERLING (1929) ; NEUSTADT (1930) ; SCHAEFER (1932, 2 cas) ; GAREISO, OBARRIO et PÉTRÉ (1932) ; MARBURG (1933) ; PARHON, MILCON et TORMORUJ (1935) ; COLLAZO, CRUZ et PRIMO DE RIVERA (1935).

Malgré cette abondance apparente de faits, la rareté du syndrome adiposo-génital dans les myopathies paraît ressortir de l'étude statistique récente de BERTIL-SJÖVAL (1936), portant sur 127 cas personnels de dystrophie musculaire progressive : un seul cas comportait l'association de syndrome adiposo-génital ; par contre, il est vrai, une adiposité pathologique existait chez 22 malades.

III. — *Troubles attribués au diencéphale*

WESTPHALL a signalé dans une myopathie facio-scapulo-humérale des alternatives de diabète insipide et d'oligo-

rie. FLINKER (1934) a vu évoluer parallèlement une dystrophie musculaire progressive et un diabète insipide modéré chez une jeune fille de 16 ans.

Dans la myotonie atrophique, l'association de troubles diencéphaliques a été observée avec une relative fréquence. Le diabète insipide existait dans un cas de STEINERT, dans un cas de MAAS et ZOUDECK (avec faciès acromégaloïde), dans un cas de KRAUSE et ELLENBECK (avec signes cliniques et radiologiques d'atteinte hypophysaire) : un malade d'HARVIER et DECOURT avait une polyurie (non influencée par l'extrait post-hypophysaire), et une obésité ; un malade de D'ANTONA avait de la polyurie (réagissant à l'injection du lobe postérieur), de la somnolence et des troubles thermiques. Certains auteurs rapprochent de ces manifestations la cachexie, observée chez le malade de LEMIERRE, GARCIN et LAPLANE, et la polyglobulie, notée par ROHRER ; par NAEGELI, par BARKMAN.

Des troubles du même ordre ont été parfois observés dans la maladie de Thomsen et dans la myotonie acquise : BARRÉ et Mlle ANDLAUER ont publié un cas de narcolepsie ; MARIA NICOLESCO et LAZARESCO ont vu l'association de syndrome parkinsonien, de myotonie, de diabète insipide et d'atrophie testiculaire.

IV. — *Autres manifestations hypophysaires*

La participation de l'hypophyse dans un *syndrome pluriglandulaire* satellite d'une myopathie a été fréquemment soupçonnée. Elle paraît cliniquement nette dans les observations de LÉVI et ROTHSCHILD (syndrome adiposogénital et apparition des caractères sexuels secondaires chez un enfant) et de MILIAN et LELONG (syndrome thyrohypophysaire).

L'observation d'un malade étudié par DUQUESNE (1928), dans sa thèse inspirée par LANGERON, nous retiendra davantage. Elle comporte l'évolution simultanée chez un homme de 26 ans, sans antécédents pathologiques per-

sonnels ni familiaux, « d'une myopathie typique, sans pseudo-hypertrophie compensatrice, type Leyden-Moebius », et d'un « complexe endocrinien ». Il est indiscutable que la symptomatologie endocrinienne de cette observation est celle attribuée actuellement à la *maladie de Cushing* :

« L'affection actuelle a débuté il y a environ 3 ans par une lassitude, une fatigue rapide dans les membres inférieurs. En même temps, le malade grossit de 20 kgs en un an. L'adiposité est surtout marquée au niveau du cou. Le faciès devient rouge et vultueux. De violentes céphalées surviennent par poussées aiguës — ...Il y a un an, au cours d'un examen fortuit des urines, on découvre une glycosurie qui disparaît ensuite spontanément — ...Actuellement, le malade présente à l'examen... un complexe endocrinien se traduisant par une adiposité ayant cédé en partie au traitement opothérapique, encore marquée au niveau de la face qui est rouge et vultueuse. Des vergetures abondantes, surtout au niveau du ventre, de la racine des membres supérieurs et inférieurs, signalent encore la présence de cette adiposité. Cette adiposité s'accompagne d'une céphalée survenant par crises, et d'une glycosurie passagère et intermittente. A signaler également une flexibilité anormale des côtes avec douleur à la palpation du gril costal et le long du sternum. La tension artérielle est élevée : 19-10 au Gallavardin. Le métabolisme basal est augmenté de + 12 %. Le dosage du calcium sanguin a donné 116 millig. pour mille par la méthode de Hirth ».

Au total, on retrouve l'obésité de siège spécial, le faciès coloré, les vergetures, la glycosurie, l'hypertension, l'augmentation du métabolisme basal, l'ostéoporose avec hypercalcémie, qui, pour Cushing, traduisent l'hyperfonctionnement surrénal, thyroïdien et parathyroïdien sous l'influence du basophilisme hypophysaire. Du point de vue de l'atteinte musculaire, la symptomatologie décrite par DUQUESNE offre des analogies frappantes avec celle observée par PHILIBERT chez le malade signalé dans la deuxième partie de notre travail : ces deux malades permettraient d'envisager l'association possible de myopathie et de syndrome de Cushing.

B) CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

Dans les observations que nous venons de passer en revue, l'association clinique de myopathie d'une part, de syndrome hypophyso-hypothalamique d'autre part, est manifeste et indiscutable. Chez des myopathiques de types divers, et n'ayant par ailleurs aucun syndrome endocrinien caractérisé, certains auteurs ont cherché quel pouvait être l'état anatomique ou fonctionnel de l'hypophyse: les uns ont étudié chez leur malade l'aspect radiologique de la selle turcique; d'autres ont exploré les fonctions endocrines de l'hypophyse par les procédés habituels; d'autres ont tenté l'épreuve thérapeutique. Leurs constatations sont très fragmentaires; elles sont d'ailleurs le plus souvent négatives, et les quelques résultats positifs que nous groupons ici restent encore discutables.

I. — Radiographie de la selle turcique

Les seules constatations intéressantes sont celles qui ont été faites dans la maladie de Steinert. Si, dans un cas de KECHSNER et FINESILVER, la radiographie montrait une grosse calcification intrasellaire, il semble qu'en général « la selle turcique est plutôt petite et tend à se fermer », avec irrégularités des apophyses clinoides: cet aspect noté par ROUQUÈS, à la suite d'autres auteurs, a été en effet retrouvé dans quelques cas de myotonie atrophique publiés depuis l'étude de ROUQUÈS (1931): d'ANTONA (1935); CLAUDE, COSTE et FAUVET (1936); AMYOT (1939).

II. — Exploration des fonctions endocrines de l'hypophyse

Nous ne retiendrons pas les résultats des réactions d'Abderhalden pratiquées par PARIHON, par Mac CORN et LUDLUM et par plusieurs auteurs de langue allemande.

Plus intéressantes sont les conclusions de MARINESCO, BRUCK et BUTTU qui décrivent, à la suite de 5 observations, un ensemble endocrinien des myopathies avec hyperpituitarisme antérieur et hypopituitarisme postérieur.

CLAUDE, COSTE et FAUVET, dans un cas de myotonie atrophique, incriminent une insuffisance de l'hypophyse antérieure, en se basant sur l'absence de thyro-stimuline (réaction d'Aron) et sur les troubles de la glycémie (épreuve d'hyperglycémie provoquée).

III. — *Opothérapie*

Si quelques auteurs, à la suite de Léopold Lévi et H. DE ROTHSCHILD, ont signalé des améliorations par l'opothérapie hypophysaire (DZIEMBOWSKI), l'échec thérapeutique est habituel.

C) *CONSTATATIONS ANATOMIQUES*

« Ce sont les symptômes cliniques plus que les lésions histologiques qui permettent d'apprécier la part des troubles endocriniens », écrivent GUILLAIN, I. BERTRAND et ROUGÈS dans une étude des lésions de la myotonie atrophique. L'étude anatomique systématique des glandes endocrines dans les myopathies a d'ailleurs été rarement pratiquée: les constatations de NOLAN LEVIS n'ont rien de caractéristique; les faits et les altérations parfois constatées paraissent banales et inconstantes. En ce qui concerne l'hypophyse, les constatations positives sont exceptionnelles.

CLARKE et ATWOOD ont trouvé un enchondrome de l'hypophyse chez un myopathique.

Dans la myotonie atrophique, des altérations hypophysaires existaient dans le cas d'ADIE et GREENFIELD (1923) (excès de colloïde dans les acini du lobe antérieur et du lobe intermédiaire de l'hypophyse), dans celui de WEIL et

KESCHNER (1927) (augmentation nette des follicules du lobe antérieur), dans celui de KESCHNER et DAVISON (1933) (sclérose avec atrophie parenchymateuse du lobe antérieur et de la pars intermedia de l'hypophyse, des surrénales et des testicules).

Dans le cas de syndrome thomsénien associé au myxœdème que GARCIN a étudié anatomiquement avec I. BERTRAND, les lésions endocriniennes étaient les suivantes : atrophie complète de la thyroïde, atrophie de la lignée séminale testiculaire, minuscule adénome dans la portion glandulaire de l'hypophyse, sans aucun signe de malignité, aux cellules mal différenciées avec faible proportion d'éléments basophiles ; les auteurs rapprochent cet adénome de l'aspect acromégaloïde constaté du vivant du malade.

CHAPITRE III

THEORIES PATHOGENIQUES DES MYOPATHIES

A l'heure actuelle, deux grandes théories tentent d'expliquer les myopathies. La théorie endocrinienne, dont le principal tenant est NAEGELI ; la théorie neurogène, soulevée par CURSHMANN, et appuyée sur quelques constatations anatomo-pathologiques ultérieures. De plus, les recherches récentes sur les troubles du métabolisme musculaire dans les myopathies seraient en faveur d'une troisième théorie, expliquant les lésions musculaires par des troubles des échanges nutritifs du muscle, qu'on peut appeler théorie métabolique.

A) THÉORIES ENDOCRINIENNES

L'origine endocrinienne des myopathies a été maintes fois envisagée depuis la communication de CLAUDE au *Congrès de Médecine de Londres* (1913). CLAUDE suppose que l'origine des myopathies tient « dans un trouble de nutrition du muscle dont la cause réside dans les altérations ou la disfonction des glandes à sécrétion interne. Les malformations, les arrêts de développement physique et psychique, les troubles vaso-moteurs, l'adipose, que l'on rencontre chez les malades atteints de dystrophie musculaire progressive sont en faveur de cette hypothèse.

La coexistence de cette affection avec le myxœdème, la maladie de Basedow, les modifications de volume du corps thyroïde, sont des arguments du même ordre. OPPENHEIM, FOERSTER, SPILLER, se sont rangés à cette opinion qui reste encore hypothétique. » Cette hypothèse endocrinienne a été soutenue principalement par les travaux de TIMME, de GOODHART, de MAC CULCH et LUDLUM en Amérique, de NÆGELI en Allemagne. Elle s'appuie sur les altérations anatomiques des glandes endocrines, constatées à l'autopsie des myopathiques, sur les améliorations thérapeutiques obtenues parfois par les extraits glandulaires, sur l'étude biologique du fonctionnement endocrinien (réaction d'Abderhalden, interférométrie, métabolisme de la cholestérine, du calcium, etc...), mais cette théorie endocrinienne s'appuie surtout sur la coexistence de myopathie et de syndrome clinique endocrinien défini.

Ces documents cliniques sont les moins discutables et nous envisagerons rapidement les manifestations endocriniennes qui peuvent s'associer aux différents types classiques de myopathies.

I. — *Myopathies banales*

La fréquence dans les myopathies des troubles endocriniens est diversement appréciée selon les auteurs. Dans sa thèse, PAGÈS relève dans 23,6 % des cas des troubles endocrino-sympathiques. Dans une statistique récente portant sur 127 cas personnels, BERTIL-SJÖVALL (1936) ne relève que 6 cas d'altérations endocriniennes caractérisées ; mais il est vrai que 22 fois il note de l'adiposité dont les rapports avec le syndrome adiposo-génital peuvent être diversement interprétés. Quoi qu'il en soit, en dehors des troubles hypophysaires que nous avons déjà étudiés, de multiples troubles endocriniens ont été décrits comme associés cliniquement aux myopathies.

Des altérations du *thymus* ont été signalées par MACALISTER, par MOINSON.

Une atteinte de la *glande pinéale* a été observée par TIMME. Pour JANNENY, GOODHART et ISAACSON elle existait deux fois sur neuf cas.

L'association d'*affections thyroïdiennes* diverses paraît plus fréquente : goître simple (VON WERDT ; B. SJÖVALL), hypoplasie (CURSHMANN et MAIWEG ; HELMUT), état régressif atrophique (POINSO et POURSIKES), myxœdème (SCHLESINGER ; ROSENFELD ; FALTA ; G. PAMBAMKIS ; ROHR), Basedow (LIEBERS ; DUFOUR et CHAZAL ; KLIEN ; B. SJÖVALL).

Le rôle des *glandes surrénales* a été invoqué par PARHON et Mlle PARHON, par MAC CRUDEN et SARGENT, par PERITZ. Un seul cas est net, celui de RIVES, qui associe une maladie d'Addison et une myopathie. Récemment, MARANON a montré l'importance des surrénales dans le fonctionnement et le développement des muscles ; NISHIMORI (1937) a trouvé dans un cas une aplasie médullo-surrénale.

Le rôle des *parathyroïdes* dans les myopathies banales paraît possible à PARHON et GOLSTEIN (1909), à MAC COUCH et LUDLUM, mais l'association d'un véritable syndrome para-thyroïdien n'a pas été notée dans les myopathies habituelles.

Les troubles *testiculaires* sont peut-être les plus fréquents. Avec POINSO « on peut se demander d'ailleurs, si l'on admet la théorie endocrinienne, si ces signes d'insuffisance ne sont pas sous la dépendance du lobe antérieur de l'hypophyse. » L'atrophie testiculaire a été signalée par HEUYER et SEMELAIGNE, par VERGER et PIECHAUD, par STERLING, par SLONIMSKAYA ; l'absence de migration testiculaire coexistait dans un cas de NYSSSEN et VAN BOGAERT.

Beaucoup plus souvent la myopathie s'accompagne en réalité d'un *syndrome pluriglandulaire* : SPILLER ; LION et GASNE ; SCHONBORN ; CLARKE, LORTAT-JACOB et THAON ; NICOLÒ ; VERMEYLEN et MINNE (1930), de BUSCHER et MASSION-VERNIORY (1933), PADOAN (1936). PAGÈS a observé un syndrome surréno-hypophyso-ovarien, MILIAN et LELONG un syndrome thyro-hypophysaire, SIZHIKOV un syndrome génito-surréno-thyroïdien, BOGAERT un syndrome hypo-

surréno-thyroïdien, MARINESCO, BRÜCK et BUTTU (1931) notent, chez 5 malades, un complexe endocrinien comprenant : hyperpituitarisme antérieur, hypopituitarisme postérieur, hyperthyroïdie, hypogénitalisme, hypersurrénalisme.

II. — *Myotonie atrophique* (Maladie de Steinert)

L'association de troubles endocriniens est particulièrement en vedette dans la maladie de Steinert. Au sein du groupe des myopathies, celle-ci occupe une position particulière. L'atrophie et la dégénérescence musculaires, malgré certains caractères spéciaux, l'apparentent étroitement aux myopathies simples. Les accidents myotoniques la font rapprocher des myotonies acquises et de la maladie de Thomsen. Mais elle s'individualise surtout par un cortège de dystrophies diverses, qui ont même permis de reconnaître des « dystrophies myotoniques sans myotonie » (CURSHMANN) : atrophie testiculaire, calvitie, cataracte bilatérale, acrocyanose, altérations dentaires, hyperostose crânienne, signes auxquels peuvent s'adjoindre, de manière plus inconstante, une diminution du métabolisme basal, de la bradycardie, de l'hypotension, des lipodystrophies ou de la cachexie, des modifications du tégument. Ces dystrophies multiples se rattachent manifestement à des troubles des fonctions endocriniennes.

L'anatomie-pathologique est de peu de secours pour l'interprétation de ces troubles endocriniens : les autopsies ont été rarement pratiquées, et plus rarement encore l'étude a porté sur les glandes endocrines. Les altérations constatées par HITZENBERGER (testicule), par WEIL et KESCHNER (surrénales, thyroïde, hypophyse, thymus, testicules), par KESCHNER et DAVISON (hypophyse, surrénales, testicules), sont des plus banales.

Ce sont donc surtout des arguments cliniques qui tentent d'interpréter les altérations endocriniennes auxquelles se rattache le syndrome dystrophique général de la myo-

tonie atrophique. *L'insuffisance parathyroïdienne* invoquée par LUNDBORG (1904) paraît séduisante, à première vue. Elle s'appuie sur les constatations cliniques et humérales de FAURE-BEAULIEU et DEBUCQUOY, de MARINESCO, PARHON et KREINDLER, de RATHERY, MOLLARET et WAITZ, de A. DE JUNG. Ces auteurs signalent chez leurs malades l'hypocalcémie, le signe de Chvosteck et même le signe de Trousseau et des crampes tétaniques ; ils pensent que la cataracte corticale, l'alopécie, la chute des dents, l'hypocalcémie s'expliquent par l'insuffisance des parathyroïdes. Mais de nombreuses critiques (CURSHMANN, ROUQUÈS) peuvent être opposées à cette conception : la cataracte, les opacités corticales, existent dans des insuffisances glandulaires multiples, et dans des myopathies banales (TAYLOR ; ROUQUÈS et HUDELO) ; il n'y a jamais d'altérations unguéales dans la maladie de Steinert alors qu'on les rencontre dans l'insuffisance parathyroïdienne ; le signe de Chvosteck est banal chez des adultes normaux, et le signe de Trousseau, lui, est exceptionnel dans la maladie de Steinert ; l'hypocalcémie est, par ailleurs, très inconstante.

En conclusion, il n'y a pas, dans la maladie de Steinert, « de signes indiscutables d'insuffisance parathyroïdienne » ; et même, si cette insuffisance peut exister parfois, elle fait partie d'un *complexe pluriglandulaire* (NÄGELI) comprenant également des faits d'insuffisance thyroïdienne, d'insuffisance gonadique, peut-être d'insuffisance surrénale (AMYOT) et d'insuffisance hypophysaire (CLAUDE, COSTE et FAUVET). BERKMANN (1937) a publié un cas de dystrophie myotonique avec hyperthyroïdie.

III. — *Maladie de Thomsen et Syndromes thomseniens*

Si la note endocrinienne est constante dans la maladie de Steinert, l'association de maladie de Thomsen et de troubles endocriniens est rare. Cependant, ORZECOWSKI (1902) a observé deux cas de tétanie associée à la myoto-

nie ; il a retrouvé 21 cas semblables dans la littérature ; ces faits se rattachent à la *théorie parathyroïdienne* de la myotonie. L'association de maladie de Thomsen et de myxœdème est signalée par PARCOWSKY, par BROCK et KAY. En 1935, GARCIN et ses collaborateurs ont publié une étude clinique, électrologique et anatomique très approfondie d'un malade, sous le titre : « Syndrome thomsénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés ; début simultané et évolution parallèle ». L'étude anatomique ne découvrit aucune altération des centres nerveux ; elle révéla de l'atrophie testiculaire et un adénome hypophysaire, en plus des lésions thyroïdiennes, que les auteurs considèrent comme primitives et, par solidarité endocrinienne, efficientes des autres lésions endocrines. Une telle association de myxœdème et de myotonie, pour exceptionnelle qu'elle soit, a été observée également par HOFFMANN (myxœdème et myotonie après une thyroïdecomie subtotale), par WEITZ (myxœdème post-opératoire et hypertrophie musculaire avec myotonie ; guérison par la thyroïdine), par NEVIN (fille de 17 ans atteinte de crétinisme avec myotonie ; le tout disparut par la médication thyroïdienne). En 1935, DEBRÉ et SEMELAIGNE ont publié (en Amérique) l'observation de 2 enfants myxœdémateux congénitaux atteints de myotonie et d'hypertrophie musculaire diffuse leur donnant « l'aspect d'athlètes » : chez l'un la médication thyroïdienne détermina la guérison complète avec disparition du myxœdème, de l'hypertonie et de l'hypertrophie musculaire. Ces auteurs pensent que 4 cas rapportés par CORNELIA DE LANGE (1934), sont des observations identiques. PONCHER et WOODWARD (1936) ont ultérieurement publié l'observation d'un enfant de cinq mois, myotonique, chez lequel l'extrait thyroïdien fit disparaître la myotonie. Il nous semble qu'on peut rapprocher toutes ces observations récentes de celles de SCHLAUCK, qui a rapporté 4 cas de myxœdème congénital chez l'enfant avec hypertrophie musculaire : les lésions musculaires (biopsie) et les troubles électriques étaient analogues à ceux de la myotonie.

Ce faisceau d'arguments paraîtrait montrer que « *l'insuffisance thyroïdienne* peut causer la myotonie la plus typique avec ou sans hypertrophie musculaire » (AMYOT).

B) THÉORIES NERVEUSES

Si les troubles endocriniens sont constants dans la maladie de Steinert, s'ils sont fréquents dans les myopathies banales, et si on les retrouve encore dans des syndromes thomséniens, on peut cependant se demander s'il y a relation de cause à effet, entre la dysfonction glandulaire et le phénomène musculaire. Autrement dit, si la filiation « directe » est admise par NÆGELI et par beaucoup d'auteurs contemporains, d'autres pensent, avec CURSHMANN, qu'il s'agit de troubles « coordonnés », dépendant d'une atteinte des centres trophiques généraux : des arguments cliniques anatomo-pathologiques et physiologiques permettent, en effet, d'envisager plusieurs théories nerveuses dans la pathogénie des myopathies.

I. — *Théorie spinale*

Actuellement, tous les auteurs ont abandonné cette ancienne théorie de l'altération anatomique ou fonctionnelle du neurome moteur, dans la corne antérieure de la moelle. Elle tirait argument de symptômes cliniques parfois associés aux myopathies : abolition des réflexes tendineux, troubles électriques, topographie distale initiale, secousses fibrillaires. On a même envisagé des cas de transition entre les atrophies musculaires myopathiques et les atrophies musculaires myélopathiques (II. ROGER, RAYBAUD et POURSINES, 1932) ; encore convient-il de ne pas confondre de telles atrophies avec les polynévrites pseudo-myopathiques décrites par ALAJOUANINE.

La théorie spinale tirait encore argument des lésions du neurone moteur, parfois constatées à l'examen anatomo-

mique de myopathiques : ERB et SCHULTZE (1897) ; GILBERT-BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE ; GORDON HOLMES (1908) ; FOIX et NICOLESCO ; BRANWELL ; POINSO et POURSINES ; etc... Pour expliquer ces lésions de la corne antérieure, GUILLAIN, BERTRAND et ROUQUÈS (dans une étude des lésions de la myotonie atrophique) pensent que l'hypothèse la plus plausible est celle d'une altération secondaire aux troubles musculaires, étant données l'inconstance de ces lésions nerveuses et l'intensité du trouble musculaire par rapport aux altérations neuronales ; les lésions nerveuses n'ajoutent aucun trait clinique : l'abolition des réflexes, les secousses fibrillaires, parfois notées, dépendent vraisemblablement des altérations musculaires.

Les recherches histologiques récentes de SLAUCK (1936) ont montré par ailleurs que si une lésion siégeant au niveau de la corne antérieure peut donner des lésions dégénératives graisseuses au niveau des muscles, cette « myopathie de corne antérieure » peut toujours être distinguée de la myopathie primitive : les noyaux et le sarcolemme sont indemnes, et « la dégénérescence musculaire est identique à celle qui survient au cours des affections des cellules ganglionnaires de la corne antérieure. »

Au total, l'intégrité de l'innervation somatique du muscle est admise actuellement par tous les auteurs. Notons cependant que NOËL et POMMÉ (1935), étudiant la zone de jonction myoneurale ou plaque motrice à l'état normal et dans quelques états pathologiques, ont constaté des altérations du chondriome dans les myopathies.

II. — Théories neuro-végétatives

En 1921, CURSHMANN, reprenant l'idée d'ASCHNER, émit l'hypothèse que la myotonie atrophique et les myopathies en général, devaient relever d'une atteinte des *centres trophiques généraux* du système nerveux. L'altération anatomique ou fonctionnelle des centres végétatifs supérieurs entraînerait les troubles « coordonnés » des muscles et des glandes endocrines. Cette hypothèse de CURSHMANN

paraît la plus vraisemblable à la plupart des auteurs contemporains (D'ANTONA, ROUQUÈS, GARCIN, etc...).

En faveur de cette conception de CURSHMANN, qui suppose un *trouble de l'innervation végétative* du muscle, les arguments habituellement invoqués sont de trois ordres :

1°) *Arguments cliniques* : On sait, en effet, la fréquence des troubles sympathiques associés aux myopathies (thèses de PAGÈS et de DUQUESNE) : troubles vaso-moteurs, sécrétoires, pigmentaires, troubles des phanères. On connaît les résultats des études pharmacodynamiques de WEISS et KENNEDY. On connaît, enfin, les associations de troubles classiquement attribués au diencéphale, et que nous avons déjà signalés : diabète insipide, obésité, somnolence, brachycardie, etc...

2°) *Constatations anatomiques de Foix et Nicolesco* (1923). — Dans deux cas de myopathie, et dans un cas de maladie de Thomsen, FOIX et NICOLESCO ont constaté des altérations neuronales, du type abiotrophique, siégeant, d'une part, dans les noyaux moteurs ponto-bulbo-médullaires correspondant aux muscles touchés, et, d'autre part, dans les formations extra-pyramidales et végétatives. Ces lésions extra-pyramidales et végétatives, qui paraissent donner une base anatomique à la théorie de CURSHMANN, atteignaient les formations nerveuses suivantes : *a)* le corps strié et plus particulièrement le globus pallidus ; *b)* les groupes cellulaires à pigment noir de l'axe bulbo-ponto-pédonculaire (en particulier le locus caeruleus) ; *c)* les formations infundibulo-hypothalamiques, la substance innommée de REICHERT, les cellules de la substance réticulée bulbo-protubérantielle, les cellules vésiculeuses et le noyau dentelé du cervelet.

3°) *Les travaux physio-cliniques* de KEN KURÉ. — Les travaux de KEN KURÉ et de ses collaborateurs ont également contribué à renforcer la conception neurogène des myopathies.

a) Par ses travaux histologiques, l'auteur japonais a confirmé les recherches sur l'innervation sympathique du muscle strié faites par PERRONCITO (1902), BOEKE (1911 à 1921), DUSSER DE BARENNE (1919), AGDUHR (1919). Il conclut à l'innervation quadruple du muscle strié : 1° Voie motrice ; 2° Voie sympathique (fibres post-ganglionnaires amyéliniques, se terminant au voisinage de la plaque de Boeke ; centre supérieur : noyau de Deiters) ; 3° Voie para-sympathique (fibres amyéliniques passant par la racine postérieure ; centre supérieur : hypothalamus) ; 4° Voie extra-pyramidale (qui passe par la racine antérieure et aurait des plaques terminales spéciales).

b) Pour KEN KURÉ, la dystrophie musculaire progressive est due à une lésion de l'innervation autonome.

Expérimentalement, il obtient chez le chien, par extirpation du plexus abdominal, une dystrophie des muscles du bassin ; l'atrophie musculaire ainsi réalisée ne s'accompagne pas de fibrillations ; l'excitabilité électrique est diminuée quantitativement, sans réaction de dégénérescence ; les altérations histologiques des fibres musculaires sont identiques à celles que l'on rencontre dans les myopathies. La modification dystrophique est accélérée si on sectionne les racines postérieures des nerfs rachidiens, ce que l'auteur explique par la suppression supplémentaire de l'innervation parasymphatique.

Par ailleurs, sur 21 malades ayant subi une sympathectomie cervicale, KEN KURÉ a noté 6 fois une atrophie du trapèze, du deltoïde et du grand pectoral ; cette atrophie avait les caractères histologiques propres aux myopathies, d'après l'examen biopsique.

D'autre part, dans deux autopsies de myopathiques, KEN KURÉ constate des modifications nettes des fibres sympathiques, tant dans les nerfs périphériques que dans la moelle ; ces modifications sont absentes en cas de dégénérescence musculaire d'origine spinale ; de même HITZIG (1872) avait noté l'atrophie du sympathique cervical. (On peut rapprocher de ces faits des constatations

analogues de SCHNEEVOGT (1854), de DUMÉNIL, de WESTPHALL (1886), de BABÈS et KALINDERO).

Enfin l'auteur japonais tire argument des résultats excellents obtenus par la thérapeutique combinée adrénaline-pilocarpine.

En conclusion, la dystrophie musculaire progressive relèverait d'une altération de l'innervation autonome du muscle, et les lésions pourraient siéger, soit au niveau de la plaque terminale de Bœke, soit au niveau du nerf périphérique ou des plexus sympathiques, soit au niveau des noyaux médullaires, soit enfin plus haut au niveau des centres autonomes supérieurs (noyau de Deiters, hypothalamus, mésencéphale).

Telle est, dans son ensemble, la conception neuro-végétative des myopathies. Mais si l'on étudie les observations et les travaux récents sur cette question, il apparaît que l'accord est loin d'être fait sur le siège exact des lésions initiales : les études de KEN KURÉ et de ses collaborateurs font jouer un rôle prépondérant aux altérations des fibres sympathiques et parasympathiques dans les *nerfs périphériques* et dans les *formations médullaires* ; CURSHMANN critique cette conception et fait jouer le rôle primordial aux altérations des *centres végétatifs* infrathalamiques, situés dans le plancher du 3^e ventricule ; d'autres auteurs, avec ROUQUIER, croient à l'*origine mésencéphalique* des myopathies, qui s'apparenteraient ainsi aux manifestations extra-pyramidales. Nous examinerons rapidement les arguments qui ont été invoqués pour ou contre ces diverses conceptions.

1^o *Théorie diencéphalique de Curshmann.* — Depuis les constatations de FOIX et NICOLESCO, en 1923, quelques auteurs ont pratiqué l'examen histologique du système nerveux, dans différents types de myopathies, en vue de retrouver une base anatomique à la théorie de Curshmann.

— En 1926, WEIL et KESCHNER (atrophie myotonique), retrouvent les lésions signalées par FOIX et NICOLESCO. Mais, de l'avis même des auteurs, leurs constatations sont discutables, du fait de grosses lésions associées : méningite tuberculeuse basilaire et tumeur ayant détruit le globus pallidus, tumeur d'ailleurs postérieure à l'apparition de l'atrophie myotonique.

— En 1931, GUILLAIN, I. BERTRAND et ROUQUÈS (atrophie myotonique) trouvent des lacunes multiples qui rendent leurs recherches illusoires.

— En 1933, KESCHNER et DAVISON (atrophie myotonique) constatent, en plus d'altérations cellulaires de la corne antérieure et de la corne latérale de la moelle, des altérations des noyaux paraventriculaires et supra-optiques ; les centres neuro-végétatifs du plancher du 3^e ventricule ne sont pas modifiés ; il y avait une tumeur du corps calleux.

— En 1933, BIELSCHOWSKY, MAAS et OSTERTAG (atrophie myotonique) trouvent une neuronophagie et une réaction gliale au niveau des noyaux végétatifs, ainsi qu'une diminution du nombre des cellules végétatives dans les cornes latérales de la moelle.

— En 1934, POINSO et POURSIDES (myopathie Leyden-Mœbius) n'ont pas examiné histologiquement le cerveau ; ils constatent par contre des altérations discrètes de quelques cellules radiculaires de la corne antérieure et la dégénérescence des cellules de la région latérale de la substance grise (processus intermedio-latéralis de Clarke).

— En 1935, GARÇIN et I. BERTRAND (Thomsen) ne trouvent aucune altération du système nerveux central, diverses méthodes ayant été employées cependant.

— En 1937, NISHIYORI (myopathie progressive), constate l'intégrité des centres supérieurs sympathiques, et, par contre, des altérations des fibres et des ganglions sympathiques provenant de la moelle cervico-dorsale.

Ainsi, les divers examens histologiques pratiqués depuis les constatations de FOIX et NICOLESCO n'apportent aucun argument décisif à la conception de CURSHMANN : tantôt les lésions surajoutées enlèvent toute valeur démonstrative à leurs résultats ; tantôt les résultats eux-mêmes sont totalement négatifs. « Ces résultats négatifs ne doivent pas cependant faire rejeter catégoriquement l'hypothèse de CURSHMANN. Trop peu d'examen histologiques ont été poursuivis, et ce n'est que lorsqu'un faisceau compact de recherches objectives auront été produites que l'on pourra, à cet égard, se faire une opinion définitive ». (AMYOT).

2° *Théorie mésencéphalique* (ROUQUIER). — « L'origine mésencéphalique primitive des myotonies atrophiées et des myopathies » a été soutenue par ROUQUIER et CHATAIN (1935) ; leurs arguments s'appliquent surtout à des « myopathies hypertoniques », étudiées dans des publications précédentes (1929 et 1933) : formes unilatérales, tremblement parkinsonien associé, exagération des réflexes de posture, coexistence de signes de la série infundibulo-tubérienne ; ils pensent que la myotonie est un accident extrapyramidal, superposable, sinon identique, à l'hypertonie du syndrome parkinsonien.

Un certain nombre de faits, épars dans la littérature, peuvent être rapprochés de cette conception. Tels sont les faits de myotonie chez des sujets atteints d'encéphalite (VINCENT, LHERMITTE, CORNIL), les faits de myopathie banale associée à un syndrome parkinsonien post-encéphalitique (PAGÈS, TINEL, SCHIFF et COURTOIS), les faits de myopathie myotonique chez un ancien encéphalitique (D'ANTONA, 1935 ; SRNAJDERMANN). Ces faits, de même que l'origine toxo-infectieuse de certaines myopathies (GUILLAIN, FLOTTES), posent la question d'une localisation mésencéphalique du virus.

L'origine mésencéphalique des myopathies a été également soutenue par A. WESTPHALL (1926), à propos de 4 malades associant une myopathie et des troubles extra-

pyramidaux de type myoclonique et choréo-athétosique. CURSHMANN (1933), dans une critique de ces observations, croit à une simple coïncidence.

La critique des observations de ROUQUIER, et de sa conception mésencéphalique primitive, a été faite par AMYOT, qui écrit dans un article récent (1938) :

« Les malades de ROUQUIER nous paraissent bien plus, par la distribution unilatérale la plus fréquente des symptômes moteurs, par la présence d'un tremblement et par le caractère de l'hypertonie, participer du syndrome parkinsonien que de la myotonie atrophique. A moins de pécher par pétition de principe en postulant que myotonie des myopathies et hypertonie parkinsonienne ne sont qu'un même phénomène, nous ne pouvons admettre que les cas de ROUQUIER manifestent une doctrine ». On peut même se demander si les atrophies musculaires étudiées par ROUQUIER ne s'apparentent pas aux pseudo-myopathies décrites par ALAJOUANINE, par BARRÉ, par BÉRIEL.

3° *Théorie de KEN KURÉ.* — Nous avons vu que KEN KURÉ et ses collaborateurs se sont attachés à l'étude de l'innervation végétative du muscle strié, et que pour eux la dystrophie musculaire est due à l'altération de la voie autonome, en particulier dans ses portions périphériques, nerfs rachidiens et formations médullaires. Ici encore, l'analyse des publications récentes apporte des arguments pour et contre cette conception.

Les constatations cliniques de KEN KURÉ, chez les sujets ayant eu une sympathectomie cervicale, ont été infirmées par CURSHMANN : sur 6 cas de sympathectomie remontant à 10 ans, une seule fois existait une légère atrophie, sans production d'ailleurs du tableau typique de myopathie ; sur 20 cas du Professeur RIEDER, il n'y avait pas de dystrophie. Notons également que LERICHE et FONTAINE (1936), étudiant les résultats généraux de 1.256 sympathectomies n'ont trouvé qu'exceptionnellement une

atrophie musculaire (voir *Journal de Chirurgie*, 1926, p. 143).

KEN KURÉ, OKINAKA et OISHIMA (1936) sont revenus sur cette question : une lésion de la voie sympathique peut donner à elle seule la dystrophie (sympathectomie cervicale) ; une lésion de la voie parasympathique (J.-M.-J. GIL) le peut également ; mais ces faits sont rares, et dans la majorité des cas, pour déterminer le syndrome myopathique, il faut une lésion affectant à la fois le sympathique et le parasympathique (NAKASAWA).

ROTTMANN (1936), par des épreuves de sudation provoquée et par des examens histologiques de la peau, tente de démontrer les altérations du système végétatif périphérique.

Les arguments thérapeutiques de KURÉ et OKINAKA ne semblent pas renforcés par la thèse d'ANDRÉ : sur 8 malades traités par l'adrénaline et la pilocarpine, un seul est considéré comme un succès ; sur 16 malades de HOUCH, 4 succès ; au total, sur une statistique de 36 cas, 7 succès, 13 améliorations, 16 échecs.

Par contre, dans la plupart des autopsies de myopathies que nous avons signalées plus haut, des altérations du processus intermedio-lateralis de Clarke sont notées. Elles manquent cependant chez le malade de GARCIN et chez un malade de S. WOHLFART et G. WHOLFART (1936). NISHIYORI, à l'étude anatomique d'un cas suivi 17 années, trouve une aplasie médullo-surrénale, des altérations des fibres et des ganglions sympathiques, et l'intégrité parfaite des centres supérieurs ; il pense que ces constatations sont en faveur d'une relation entre les modifications de la partie périphérique du sympathique et l'étiologie de l'affection.

Ainsi, il est difficile de tirer une conclusion de ces données contradictoires. Les expériences de KEN KURÉ n'impliquent nullement, à notre avis, les conséquences possibles des lésions centrales auxquelles croit CURSMANN : il convient en effet de tenir compte de l'autonomie fonc-

tionnelle qui caractérise chaque étage du système végétatif. Les nombreuses sympathectomies pratiquées à tous les étages du sympathique pourront ultérieurement infirmer ou confirmer les théories de l'auteur japonais : le recul insuffisant ne permet pas de conclure à l'heure actuelle. Enfin, pour interpréter les travaux de KEN KURÉ et l'hypothèse de CURSHMANN, il importe d'envisager comment le système végétatif agit sur le muscle strié et sur quel domaine de la physiologie musculaire porte cette action.

III. — *L'action physiologique du système nerveux végétatif sur les muscles striés.*

TINEL, dans son ouvrage récent sur le système nerveux végétatif, admet, avec la plupart des auteurs, que des terminaisons végétatives aboutissent à chaque fibre musculaire ; de plus, il considère la fibre musculaire comme un tout indissociable et capable, selon les conditions d'excitation, d'une contractilité clonique et tonique.

1° *Action du sympathique sur la contraction clonique.*
— Le sympathique n'a aucune action directe sur la contraction musculaire, mais il possède une action indirecte sur la contractilité musculaire.

Les expériences d'ORBELI (1926), confirmées par ASHER (1931), et par plusieurs autres physiologistes, ont montré que l'action du sympathique porte sur le sarcoplasme et active l'élimination des déchets toxiques accumulés par la fatigue, permettant à la fibre musculaire de récupérer régulièrement toute sa contractilité : un gastrocnémien de grenouille, isolé complètement, privé de circulation, mais ayant conservé toutes ses connexions nerveuses, est soumis à des contractions successives par le passage rythmé d'un courant. Avec la fatigue, on voit l'amplitude des contractions diminuer. Si on excite alors en même temps

les racines sympathiques, on voit les contractions reprendre peu à peu leur ampleur primitive.

De même L. et M. LAPICQUE (1930), expérimentant sur la grenouille normale, ont montré que l'excitation sympathique entraîne une diminution des chronaxies musculaires, c'est-à-dire une augmentation de l'excitabilité musculaire. Si on paralyse partiellement un muscle par le curare, on voit la chronaxie augmenter avec la paralysie ; l'excitation sympathique amène, dans ce muscle curarisé, une diminution de la chronaxie et une rapidité plus grande de la contraction. BREMER (1933) a montré que l'adrénaline supprime également la paralysie du curare (dont on sait l'action élective sur les fuseaux neuromusculaires, origine sensitive du tonus myotatique).

Au total, dans ces expériences, l'excitation du sympathique agit comme l'adrénaline, ou mieux, comme l'extrait cortico-surrénal : elle augmente l'efficacité du stimulus nerveux cérébro-spinal ; elle provoque une véritable régénération de la fibre musculaire fatiguée. Et sans doute cette action sympathique s'explique-t-elle par la mise en liberté locale d'adrénaline (ou d'un corps voisin de l'adrénaline) qui apparaît actuellement comme l'intermédiaire chimique de la transmission de l'influx nerveux sympathique.

2° *Action du sympathique sur le tonus musculaire.* — Tous les physiologistes admettent actuellement, que le tonus musculaire est sous la dépendance unique des cellules motrices des cornes antérieures de la moelle : « c'est essentiellement un *réflexe médullaire* entretenu par l'apport incessant des excitations périphériques » ; la principale est l'excitation sensitive des fuseaux neuromusculaires, produite par l'étirement du muscle lui-même, et qui est à l'origine du *réflexe myotatique* de Sherrington. L'activité des cellules motrices médullaires est par ailleurs réglée par des *actions stimulantes du tonus*, ayant leur origine dans des centres bulbaires (olive et noyau de Deiters), qui reçoivent eux-mêmes des excitations cérébel-

leuses, par l'intermédiaire du noyau rouge, et des excitations sensibles diverses (réflexes d'excitation labyrinthique, réflexes cervicaux de posture, réflexes de soutien des soles plantaires.

Les *actions inhibitrices du tonus* sur les cellules de la corne antérieure, appartiennent au système extra-pyramidal et à ses centres mésocéphaliques (corps striés, noyaux sous-optiques, locus niger), centres dont la destruction entraîne la symptomatologie de rigidité parkinsonienne. « Le tonus et le mouvement ne représentent que deux modalités différentes de l'activité des cellules motrices médullaires et des fibres motrices qu'elles envoient aux éléments musculaires ». Le tonus n'est en somme qu'une série de contractions légères et rapprochées, un tétanos atténué.

Certains auteurs ont voulu cependant faire jouer, dans le maintien du tonus musculaire, un rôle *direct au système végétatif*. Ils ont attribué la contraction tonique au sarcoplasme et cette contraction sarcoplasmique au système sympathique (DE BOER, HUNTER, LAGELAAN) : en réalité, cette conception d'une contractilité clonique dévolue aux fibrilles, et d'une contractilité tonique dévolue au sarcoplasme, est abandonnée par le plus grand nombre de physiologistes, qui considèrent la fibre musculaire comme un tout indissociable.

Cependant, quelques expériences ont paru apporter une preuve de l'action du sympathique sur le tonus : la section des rami communicantes entraîne, en effet, une certaine atonie d'après DE BOER (1913), FOIX et BERGERET (1922) et surtout ROYLE et HUNTER (1924), puis WERTHEIMER et BOLMIOT. Mais beaucoup d'autres expérimentateurs ou cliniciens contredisent cette action du sympathique sur le tonus.

La section sympathique n'amène pas d'atonie musculaire (ELSE, TAKANASKI, NEGUN Y LOPEZ, VON BRUKE, MENDELSON et QUINQUAUD, et surtout KANAVEL, POLLOCK et DAVIS, 1924 ; puis RANSON et HINSEY, FORBES, CANNON, DENNY-BROWN) ; elle n'amène aucun résultat durable sur

l'hypertonie d'après LERICHE et FONTAINE. L'excitation du sympathique n'entraîne aucune contraction tonique (UYENO, DEIKE, STANLEY COBB, FULTON, SPIEGEL, FORBES). On n'observe aucun changement de tonicité, de volume, de poids, de chimisme des muscles sympathectomisés (DENNY-BROWN, SCHNEIDER, BEATTIE et MILROY) ; notons cependant que JIMENEZ DIAZ trouve une diminution du phosphagène, du glycogène et des pyrophosphates dans le muscle sympathectomisé. Chez les sujets myotoniques, l'anesthésie spinale ne modifie en rien le caractère myotonique de la secousse mécanique et électrique des muscles (GRUND, KENNEDY et WOLF, 1937).

Il apparaît donc bien que le système sympathique ne possède aucune action directe sur le tonus musculaire. Sans doute son action est-elle *d'ordre indirect*, analogue à celle que nous avons vue sur la contraction musculaire, puisque le tonus n'est lui-même qu'une série de contractions légères et rapprochées.

3° *Le rôle réel de l'innervation végétative du muscle strié.* — Au total, on peut considérer, avec TINEL, que le système végétatif ne possède aucune action directe sur la contraction et le tonus musculaire, mais qu'il possède une *action indirecte sur la contractilité et la tonicité* de la fibre musculaire.

« C'est une action d'ordre *trophique*, réalisant une véritable sensibilisation à l'influx cérébro-spinal, permettant la régénération de la fibre musculaire au cours du travail, assurant le maintien d'un certain équilibre ionique, et provoquant peut-être la mise en liberté locale de substances chimiques renforçatrices. »

« C'est aussi une action *vaso-motrice*, assurant l'irrigation du muscle en travail, apportant l'oxygène et le sucre nécessaires, éliminant les déchets toxiques, et assurant le contact de la fibre musculaire avec des hormones stimulantes et antitoxiques comme celles que nous révèle l'étude de la corticale-surrénale. »

Le rôle vaso-moteur paraissait également l'essentiel à LOEFFLER. TINEL rapproche cette action vaso-motrice des contractions musculaires d'ordre chimique et humoral, sans intervention nerveuse et en particulier de la contracture acétyl-cholinique. « Le pouvoir renforçateur de l'excitation sympathique pour la contraction musculaire pourrait être interprété aussi par la mise en liberté d'adrénaline ou d'acétylcholine au niveau des fibres musculaires et des jonctions myoneurales ».

C). — THÉORIES MÉTABOLIQUES

Les deux théories pathogéniques des myopathies, que nous venons d'envisager, théorie endocrinienne et théorie neuro-végétative, sont les seules que l'on puisse retenir à l'heure actuelle. Mais, sans revenir pour autant à l'ancienne théorie de CHARCOT, de LANDOUZY, de DÉJÉRIVE, d'une myopathie malade primitive du muscle, beaucoup d'auteurs se sont attachés à préciser le mécanisme intime de l'édification de la dystrophie musculaire. Que l'origine de la myopathie soit endocrinienne ou neuro-végétative, le *primum movens* des accidents musculaires leur paraît être un trouble des échanges nutritifs ou des réactions chimiques du tissu musculaire. L'atrophie et l'hypertrophie musculaires, la myotonie sont communes à toutes les myopathies et plus ou moins interchangeable d'un groupe à l'autre, ne possédant qu'une valeur extrinsèque de classement nosologique ; ces accidents deviendraient alors l'effet d'un vice du métabolisme de la fibre musculaire ; la dystrophie serait secondaire à un trouble fonctionnel : c'est, somme toute, l'ancienne théorie de BECHTEREW, également soutenue par JENSEN, par KARPINSKY.

Nous verrons qu'en réalité, ces *troubles métaboliques* apparaissent à la plupart des auteurs comme *secondaires* aux altérations musculaires.

I. — *Perturbations humorales.*

Les perturbations des constantes humorales chez les myopathiques sont des plus inconstantes et des plus variables d'un cas à l'autre, et aucune altération d'un métabolisme déterminé ne peut être retenue comme l'origine du syndrome musculaire.

C'est ainsi que le *métabolisme des hydrates de carbone*, dont on sait l'importance dans les phénomènes chimiques de la contraction musculaire, n'est qu'exceptionnellement troublé chez les myopathiques. La *glycémie à jeun* est en effet le plus souvent normale, tant dans les myopathies habituelles (CURSHMANN, JIMENEZ DIAZ), que dans la myotonie atrophique (BARRÉ et METZGER ; KESCHNER et FINE-SILVER, WEISS et KENNEDY, ROUQUÈS, AMYOT). La constatation d'une légère hypoglycémie (MAC CRUDDEN et SARGENT, JANNEY, SCHEIDMANN), a été interprétée en faveur de l'insuffisance surrénale.

Le taux de l'*acide lactique du sang*, chez le sujet au repos, serait élevé (SCHARGORODSKY, MOSBERG, MORGULIS et YOUNG) et baisserait après l'exercice musculaire, contrairement à ce qui se passe chez le sujet normal. En réalité, ces modifications de la lactacidémie sont la conséquence et non la cause du trouble musculaire. Et d'ailleurs, dans 11 cas de myopathie, JIMENEZ DIAZ a vérifié que la lactacidémie au repos était normale.

La *cholestérolémie* est parfois abaissée (MAC CRUDDEN et SARGENT, PARRHON et Mlle PARRHON, PAGÈS) ; AMYOT a trouvé de l'hypercholestérolémie dans un cas de maladie de Steinert. Plusieurs glandes endocrines ont été incriminées : surrénale, testicule et sans doute surtout thyroïde.

Parmi les *composants minéraux* du sang, le calcium a été plus particulièrement étudié. Nous avons vu que l'*hypocalcémie*, attribuée à l'insuffisance des parathyroïdes, permettrait selon certains auteurs de rapprocher la myotonie des phénomènes de tétanie ; mais cette hypocal-

cémie est loin d'être la règle et, avec ROUQUÈS, on peut considérer qu'il n'y a pas dans la maladie de Steinert de signes indiscutables d'insuffisance parathyroïdienne. Les taux du *magnésium*, du *potassium*, du *sodium* sont voisins de la normale pour la plupart des auteurs, et les légères modifications en plus ou en moins paraissent de peu d'intérêt. D'après NEVIN (1934), le *phosphore sanguin* est normal ou peu modifié, tant dans les myopathies banales que dans la myotonie atrophique.

Enfin la *réserve alcaline* est le plus souvent normale ; dans sa thèse, ROUQUÈS admet cependant que des troubles de l'équilibre acido-basique peuvent intervenir à titre accessoire ; AMYOT attire l'attention sur la baisse importante de la réserve alcaline chez sa malade.

Au total, les éléments nutritifs apportés au muscle par le courant sanguin sont sensiblement les mêmes chez le myopathique et chez le sujet normal, et les modifications quantitatives de tel ou tel composant apparaissent comme la conséquence de la dystrophie musculaire, ou comme le témoin d'un trouble endocrinien, dont le rôle pathogénique n'est pas éclairci pour autant.

II. — Perturbations du chimisme musculaire

L'activité chimique musculaire n'est pas actuellement différenciable dans ses modalités toniques et cinétiques. Les travaux les plus récents de MEYERHOFF et de ses élèves montrent que la production de l'énergie mécanique s'accompagne de deux réactions chimiques successives. La première est *anaérobie* et se fait en deux temps : 1° hydrolyse de l'acide créatino-phosphorique ou phosphagène avec libération exothermique d'énergie ; 2° reconstitution du phosphagène et formation d'acide lactique aux dépens du glycogène musculaire. La seconde réaction est *aérobie* : l'acide lactique est brûlé en partie, et il est reconstitué en glycogène par oxydation pour la plus grande part. La physiologie musculaire est donc en relation intime, d'une part, avec la glycogénolyse et le taux du glycogène

musculaire, d'autre part, avec le métabolisme de la créatine sous forme de phosphagène.

1°) *Le métabolisme du glycogène musculaire dans les myopathies.* L'étude de ce métabolisme ne semble pas apporter d'éclaircissement à la pathogénie des myopathies. L'hypoglycogénie a été invoquée (MOREN) et on a obtenu parfois des résultats favorables avec une alimentation riche en hydrates de carbone (EATON et FARNELL). Les réserves en glycogène du muscle dystrophique ont été étudiées par biopsie musculaire : elles sont normales d'après J. DIAZ, elles sont diminuées d'après COLLAZO et ses collaborateurs (409 milligr. %, sur une moyenne de 6 cas, au lieu de 690 milligr. chez les sujets normaux). Dans notre observation 5, nous avons trouvé 303 milligr. Ces chiffres, inférieurs à la normale, nous paraissent d'ailleurs totalement dépourvus d'intérêt, du simple fait de la diminution du tissu proprement musculaire. L'augmentation de la lactacidémie, suivant une courbe aplatie, après injection d'adrénaline (BRENTANO ; J. DIAZ ; SCHARGORODSKY) aurait peut-être plus d'intérêt, car on peut l'interpréter comme un témoin de l'insuffisance de la réserve musculaire en glycogène (BRENTANO). Mais, en définitive, cette baisse de glycogène musculaire apparaît à la plupart des auteurs comme secondaire à la dystrophie musculaire.

2°) *Le métabolisme de la créatine musculaire à l'état normal et dans les myopathies.*

L'organisme adulte renferme 90 à 140 grammes de créatine, dont 98 % sont contenus dans la musculature, sous forme de phosphagène. La créatine s'élimine habituellement dans les urines sous forme de créatinine (1 à 2 gr. par jour), qui est un produit de déchet. Normalement, on n'observe pas chez l'adulte de créatinurie ; cependant, il existerait fréquemment (J. DIAZ) une légère créatinurie physiologique, et seule une créatinurie importante aurait une valeur pathologique ; par contre, on connaît la créatinurie physiologique de l'enfant, qu'on attri-

bue habituellement au défaut d'incrétion gonadique. L'exercice musculaire, le jeûne, le régime dépourvu de créatine modifient peu le taux de la créatine musculaire et le taux de la créatinurie. La créatine administrée per os est normalement retenue par le muscle ou absorbée par l'organisme pour la plus grande part. L'origine de la créatine musculaire est habituellement attribuée à certains acides aminés (arginine, valine, acide glutaminique, glycocolle), aux dépens desquels le muscle ferait la synthèse de sa créatine.

Dans la myopathie, un fait est actuellement admis par la plupart des auteurs, l'existence habituelle d'une créatinurie importante, véritable diabète créatinique, avec une créatinurie inférieure à la normale (LEVENE et KRISTELLER ; GIBSON et MARTIN). La biopsie musculaire révèle une baisse considérable du phosphagène (NEVIN ; J. DIAZ ; COLLAZO), ce que nous avons pu vérifier chez un de nos malades (obs. 5). La créatine absorbée per os n'est pas retenue par le muscle et augmente la créatinurie (MILHORAT ; KOSTAKOV et SLAUCK ; LEY et TITECA ; MORGULIS et YOUNG) ; l'épreuve de la créatinurie créatinique a été proposée par JIMENEZ DIAZ pour étudier le chimisme musculaire des dystrophiques ; chez nos trois malades, les dosages pratiqués donnent des résultats conformes aux constatations habituelles. Chez le dystrophique enfin, la créatinurie augmente par le régime protéique, comme les autres créatinuries d'ailleurs (MAC CRUDDEN et SARGENT ; LEVENE et KRISTELLER ; GIBSON et MARTIN ; etc...) ; mais cette action n'appartiendrait qu'à certains acides aminés, et en particulier au glycocolle (THOMAS, TECHNER et MILHORAT ; KOSTAKOV et SLAUCK ; METTEL et SLOCUM ; BEARD, TRIPOLI et AUDES ; JIMENEZ DIAZ).

En réalité, ces faits constatés dans la myopathie progressive, ne sont pas particuliers à ce type d'atrophie musculaire ; ils se retrouvent dans toutes les atrophies d'origine nerveuse, et l'on peut simplement dire avec MILHORAT et WOLF (*Congrès Neurologique International*, Londres, 1935) que dans les affections musculaires dif-

fuses telles que les myopathies primitives, les troubles du métabolisme de la créatine sont beaucoup plus importants que dans les atteintes plus circonscrites, telles que les maladies myélopathiques. Mais, ce qui serait particulier à la myopathie, ce serait le rôle primitif de ces troubles métaboliques dans la pathogénie du syndrome : ainsi, selon KOSTAKOW et SLAUCK, la dystrophie musculaire progressive serait « un tableau morbide, dont l'essence consiste dans la perte par l'organisme du pouvoir d'utiliser, pour le métabolisme musculaire, la créatine exogène et les substances à partir desquelles se fait la créatine. » Ces considérations théoriques sont à la base des tentatives thérapeutiques par le glycocolle.

3°) *La méthode thérapeutique par le glycocolle.* — VON THOMAS, MILHORAT et TECHNER sont les promoteurs de cette méthode. Pour eux, le glycocolle est l'origine principale de la créatine. En donnant régulièrement de fortes quantités de glycocolle à des myopathiques, ils constatent une baisse de la créatininurie et une augmentation considérable de la créatinurie, véritable « surcréatinurie » ; si on prolonge l'administration du glycocolle, la créatinurie baisse pour tomber au-dessous de sa valeur initiale en même temps qu'on constate la tolérance augmentée à l'absorption de créatine, et l'amélioration musculaire. Ces résultats thérapeutiques sont confirmés par BRAND et HARRIS (1932), par KOSTAKOW et SLAUCK (1933) sur 19 malades, par REMEN, par URECCIA et Mme RETZEANU (1934), CUTHBERSTON et MACLACHLAN (1934), BECK (1935), FORSBERG (1935), SCAGLIONI (1935), etc... Si on supprime le glycocolle, le bilan créatine-créatinine redevient ce qu'il était avant le traitement et l'état musculaire s'aggrave.

Si la méthode a subi de nombreux échecs, de l'avis même de ses promoteurs, dans la dystrophie musculaire progressive (KLEINSCHMIDT; HIRWITZ; BRAESTRUP; BORST et MOEBIUS ; L. DE LISI ; etc...), SLAUCK considère (1937) qu'elle réussit presque toujours chez l'enfant ; elle échoue complètement si le muscle est atteint neuraleme

FORSBERG (Londres, 1935), l'ingestion de glycocolle améliore les myopathies habituelles, augmente rarement la créatinurie dans l'atrophie myotonique, et ne l'augmente jamais dans la myasthénie ; pour KOSTAKOW et SLAUCK, si la méthode échoue au cours de la myotonie atrophique, on peut la rendre efficace par l'adjonction d'hormone testiculaire, ce qui leur paraît établir que le trouble métabolique de la maladie de Steinert résulte de la combinaison d'un trouble hormonal et d'un trouble créatinique.

En réalité, l'interprétation du mécanisme par lequel agit le glycocolle, si tant est qu'il agit, reste des plus mal connus. L'hypothèse selon laquelle la créatine se forme en majeure partie à partir de ce corps est loin d'être prouvée. Expérimentalement, C. DEGAN (1937) peut conclure : « Une formation synthétique de créatine à partir du glycocolle paraît possible normalement chez certains sujets, mais elle ne représente qu'une petite fraction dans l'évolution de ce corps, oscillant entre 0,9 p. 100 et 3,4 p. 100 de l'excès d'azote total. » La créatinurie glycocollique est inconstante chez les myopathiques. Un seul fait reste établi (J. DIAZ) : dans la myopathie, la fixation de la créatine dans le muscle ne se fait pas bien. Ce peut être la cause initiale de l'atrophie musculaire (MILHORAT ; KOSTAKOW ; SLAUCK). Ce peut tout aussi bien être la conséquence du métabolisme anormal du muscle, la conséquence de la dystrophie.

III. — *Perturbations bio-chimiques à la jonction myo-neurale*

« On semble être actuellement d'accord pour admettre que les fibres sympathiques transmettent leur influx aux muscles par l'intervention de la sympathine, substance voisine de l'épinéphrine sécrétée par la surrénale, que le parasympathique peut communiquer le sien par la libération ou la synthèse à la jonction myo-neurale, d'un éther de la choline très voisin de l'acétylcholine, détruit

rapidement dans les humeurs par une estérase ayant la nature d'une enzyme. La physostigmine et la prostigmine inhiberaient l'activité de cette estérase. On croit aussi que l'influx moteur volontaire se transmet aux muscles par l'action de cet éther de la choline, comme pour le para-sympathique » (AMYOT).

De cette notion d'un intermédiaire chimique dans la transmission de l'influx nerveux du système végétatif (CANNON; DALE) et du système cérébro-spinal (DALE, FELD-BERG et VOGT; L. LAPICQUE), on peut rapprocher des constatations cliniques et expérimentales, qui porteraient à attribuer certains troubles du tonus musculaire à une perturbation chimique à la jonction myo-neurale. On connaît l'action contracturante de l'acétylcholine sur le muscle strié, après dégénérescence de l'innervation motrice; pour TINEL, cette action dépendrait peut-être d'un trouble de la cellule musculaire comparable à celui que produirait la fatigue, s'opposant en quelque sorte à l'action désintoxicante de l'adrénaline. MARNAY et NACHMAN-SOHN (1936) ont montré que l'acétylcholine, en dehors de la contracture qui disparaît en quelques minutes, a une action prolongée sur le métabolisme musculaire, accélérant la formation d'acide lactique et la décomposition du phosphagène. L'acétylcholine intra-artérielle provoque de la contracture dans les myopathies myotoniques, dans les affections pyramidales; elle n'a aucune action sur la rigidité extra-pyramidale (LANARI, 1936).

L'action favorable de la prostigmine sur la myasthénie est bien connue (KOSTAKOW; EICHENWALD; MARINESCO; BERGAMI et PORTA; MINSKI et STOKES).

Chez le sujet myotonique, KENNEDY et WOLF (1937) ont démontré que l'anesthésie spinale ne modifie pas la myotonie, que la quinine suspend la myotonie (que le sujet soit ou non paralysé par rachianesthésie). Ils ont constaté également que la myasthénie, améliorée par la prostigmine, est aggravée par la quinine.

« Ces expériences inclinent à suspecter que la myotonie est une affection dont le vice de contraction et de décon-

traction de la fibre musculaire, dont l'hypertrophie de cette dernière, dépendent d'une aberration des phénomènes biochimiques de la transmission neuro-musculaire à la jonction myo-neurale » (AMYOT). Et si l'on admet que la myotonie est plus ou moins commune à toutes les myopathies, on conçoit quelle peut être l'importance des phénomènes métaboliques à la jonction myo-neurale dans la genèse de la dystrophie musculaire.

IV. — *Rôle des vitamines*

L'importance des vitamines dans les phénomènes métaboliques incite à suspecter le rôle possible d'une déficience vitaminique dans la pathogénie des myopathies. A propos d'un cas de myopathie atrophique, GENIVAL-LONDRES (1935) invoque une polyavitaminose, à côté des autres facteurs habituellement invoqués. Chez 10 myopathiques, HIRATA et SUZUKI (1937) constatent une avitaminose C très sévère ; la thérapeutique par la vitamine C améliore notablement leurs malades ; l'hypovitaminose C entraîne une diminution considérable du glycogène et du phosphagène musculaires.

CHAPITRE IV

HYPOTHÈSES SUR LE RÔLE DE L'HYPOPHYSE DANS LA PATHOGENIE DES MYOPATHIES

S'appuyant sur leurs observations personnelles, et sur les multiples faits d'association de myopathie et de syndrome hypophysaire que nous avons signalés, plusieurs auteurs ont récemment attiré l'attention sur la part primordiale qui doit revenir à l'hypophyse dans la pathogénie des myopathies. En particulier, nos maîtres, CH. RICHEL et G. MARANON, ont insisté sur l'importante participation de l'hypophyse dans les « syndromes endocrino-neuro-musculaires » qu'ils ont décrits, et, dans un article récent, notre maître MARANON écrit :

« Nous avons exposé récemment, avec RICHEL, le mode d'action des glandes endocrines sur le métabolisme musculaire. Il est évident que toutes les glandes endocrines interviennent dans l'entretien de cet équilibre musculaire ; cependant, l'hypophyse et la cortico-surrénale sont celles paraissant agir plus directement dans ce sens. Dans l'insuffisance hypophysaire, comme dans l'insuffisance surrénale, l'on trouve des signes chimiques montrant une altération du métabolisme musculaire (hypercréatinurie et créatinurie, hypocréatinurie, diminution du glycogène, du phosphagène et de l'acide lactique dans le muscle) ; l'on trouve aussi soit des états d'asthénie musculaire profonde, soit de véritables atrophies musculaires.

Cette intervention hypophyso-surrénale sur le métabolisme musculaire est si intense qu'elle fait penser que peut-être une partie des myopathies que l'on observe en clinique seraient pathogéniquement en rapport avec des troubles des glandes ci-dessus mentionnées. »

A propos d'un cas de maladie de Steinert, H. CLAUDE (1936) écrit de même : « En fait, dans la plupart des observations, tout comme dans la nôtre, c'est avant tout le rôle de l'hypophyse qui, à notre avis, mérite d'être mis en valeur. » De même encore, dans une publication sur la myotonie atrophique, AMYOT (1938) écrit : « A la lumière des travaux de ces dix dernières années portant sur la biochimie du muscle, sur celle de la transmission de l'influx à la fibre musculaire, sur les glandes endocrines et l'effet pharmacodynamique de certaines substances chimiques sur la contractilité et la tonicité musculaire, on est amené à suspecter, au sein du truchement endocrinien, l'intervention de la pituitaire. »

I. — *Action de l'hypophyse sur le métabolisme musculaire*

Les expériences de HOUSSAY, confirmées par de nombreux physiologistes, ont montré que les batraciens privés du lobe glandulaire ou de toute l'hypophyse présentent constamment, après quelques semaines, une asthénie à évolution progressive (asthénie hypophyséoprivé), caractérisée par des troubles du redressement, puis de l'adynamie, de l'hypotonie, de la lenteur et de la faiblesse des mouvements croissant jusqu'à la mort. Ces symptômes sont prévenus et guéris par le traitement de lobe glandulaire et même de lobe neuro-intermédiaire ; le glucose, l'adrénaline, l'extrait cortico-surrénal sont inefficaces. La lésion du tuber cinereum ne donne pas ces troubles.

La glycémie du crapaud ou du chien hypophyséoprivé est diminuée ; le magnésium et le potassium sanguins sont abaissés ; la calcémie et la phosphorémie sont in-

changées. L'extrait antéhypophysaire amène de l'hyperglycémie et une augmentation du phosphore, du calcium, du magnésium dans le sang (HOUSSAY et MAZZOCCO ; MARENZI et Mlle GERSCHMAN).

Dans l'asthénie hypophyséoprive, le taux d'acide lactique du sang n'est pas modifié (KLUKOWSKI ; MARENZI). L'extrait antéhypophysaire augmente l'acide lactique sanguin ; l'extrait post-hypophysaire, selon la plupart des expérimentateurs (HINWICH et FAZIKAS ; NITZESCU et MUNTNAU ; BISCHOFF et LONG ; GEILING et DE LAUDER ; MARENZI), provoque une augmentation de la lactacidémie, et non pas une diminution (COLLAZO).

Le dosage de l'acide lactique du muscle au repos donne les mêmes chiffres chez les crapauds hypophyséoprives, chez les crapauds à lobe antérieur enlevé et chez les témoins ; après téτανisation, on constate une baisse de 59 % chez les crapauds hyposyphéoprives et de 32 % chez les crapauds à lobe antérieur enlevé par rapport aux témoins (dont l'acide lactique musculaire est augmenté par la téτανisation) ; l'implantation du lobe antérieur fait remonter l'acide lactique (MARENZI).

Chez l'animal hypophyséoprive le glycogène hépatique et musculaire est abaissé (HOUSSAY) ; le lobe antérieur et, à un moindre degré, le lobe postérieur, améliorent ces troubles et aident à la transformation du glucose injecté en glycogène hépatique et musculaire (HOUSSAY). Par contre, selon DAMBROSI, l'hypophysectomie ou l'injection de lobe antérieur n'entrave pas extérieurement la resynthèse du glycogène musculaire épuisé par une fatigue intense.

Chez l'animal hypophyséoprive, on constate une forte baisse du glutathion hépatique, musculaire (HOUSSAY ; MARENZI ; L. BINET), et également thyroïdien et surrénalien (L. BINET, KÉPINOV et WELLER). Mais le trouble du métabolisme musculaire qui nous paraît le plus intéressant, est la baisse importante de la phosphocréatine musculaire après l'hypophysectomie totale ou antérieure, et l'amélioration de ce trouble par l'implantation ou l'injection de

lobe antérieur (HOUSSAY ; MARENZI). Les relations entre l'hypophyse et la créatine musculaire sont particulièrement nettes dans les expériences de SHAPIRO et ZWARENSTEIN (1936), qui utilisent le *xenopus laevis sudafricanae*, dont le tissu musculaire est éminemment riche en créatine (399 mgr. pour 100 gr.) : 18 à 22 semaines après l'hypophysectomie, la teneur en créatine des muscles diminue de 15 % ; cette diminution n'est constatée qu'avec l'hypophysectomie totale ou l'hypophysectomie antérieure ; l'injection d'extrait antérieur élève de 30 % le taux de la créatine musculaire en 3 à 5 semaines.

Par ailleurs, en clinique, SCHIRRE (1937) a étudié le métabolisme de la créatine et de la créatinine dans 9 cas d'acromégalie : les deux substances sont constamment présentes dans l'urine en grande quantité ; l'excrétion est sujette à des oscillations ; elle augmente sous l'effet de l'hormone préhypophysaire ; elle n'est pas modifiée par l'hormone thyroïdienne. Selon F. CRUZ (1936) : l'insuffisance hypophysaire s'accompagne d'hypercréatinémie et de créatinurie, d'hypocréatininurie, d'une diminution du phosphagène musculaire, tous signes qui témoignent, selon BRENTANO, d'une altération du métabolisme musculaire. Peut-être est-ce par une amélioration de ce métabolisme qu'on peut expliquer l'action favorable sur des myasthémies graves, d'injections de lobe antérieur d'hypophyse (H.-S. SIMON, 1935) ou d'extrait de tuber cinereum (URECCHIA, 1934).

II. — *Hypothèses physio-pathologiques*

Au sortir de cette étude, il apparaît nettement que, tant du point de vue clinique que du point de vue physiologique, l'hypophyse peut jouer un rôle de premier plan dans la pathogénie des myopathies. Qu'il s'agisse du métabolisme musculaire ou de la trophicité musculaire, l'action de l'hypophyse est indéniable : l'hypophyse, dont on sait aujourd'hui le rôle important dans la régulation de la

plupart des fonctions organiques, intervient dans la régulation métabolique et trophique du tissu musculaire, comme dans celle de la plupart des tissus. Mais, si complexes que soient les fonctions de la glande pituitaire, on peut envisager, avec ROUSSY et MOSINGER, « que l'action de l'hypophyse sur les organes qui sont sous sa dépendance est double et s'exerce à la fois d'une manière directe et d'une manière indirecte », autrement dit par le déversement de certaines hormones hypophysaires dans la circulation sanguine (hémocrinie générale) ou par l'excitation du système neuro-végétatif (mécanisme hormono-neural).

Au total, en ce qui concerne le problème particulier qui nous intéresse, c'est-à-dire les rapports pathogéniques entre un dysfonctionnement hypophysaire et un certain nombre de dystrophies musculaires, les multiples travaux sur les corrélations hypophyso-endocriniennes et hypophyso-néurales conduisent à envisager que ces rapports pathogéniques ne sont en contradiction ni avec la théorie endocrinienne de NAEGELI, ni avec la théorie neuro-végétative de CURSHMANN.

D'ailleurs, d'une manière plus générale, le facteur endocrinien et le facteur sympathique, dont on sait les liens embryologiques et physiologiques, interviennent l'un et l'autre, conjointement, dans la plupart des myopathies : « De la maladie de Thomsen à la myopathie banale, en passant par la myotonie atrophique, tous les chaînons existent, même dans le domaine des perturbations endocriniennes associées. La théorie uniciste, qui englobe toutes les dystrophies musculaires, peut encore se prévaloir de cet argument de juxtaposition clinique. Si l'on a pressenti, à juste titre, dans les myopathies l'importance de ce facteur endocrinien (qui peut agir de tant de façons : soit par l'intermédiaire de perturbations humorales nutritives ou par celui de l'innervation sympathique de la fibre striée, sur laquelle les endocrines jouent certainement un rôle), la coexistence clinique des troubles endocriniens dans tous les types de dystrophie muscu-

laire renforce encore l'ancienne et classique suggestion. Seuls, la filiation directe des accidents ou leur commune subordination à une toxi-infection chronique, ou encore, selon l'hypothèse de CÛRSHMANN, à un échelon lésionnel ou fonctionnel plus élevé, reste actuellement le problème à résoudre » (GARCIN).

Les observations que nous rapportons dans ce travail, et les multiples associations de myopathie et de syndrome hypophysaire que nous avons envisagées, semblent établir que, *dans un certain nombre de cas tout au moins, une altération hypophysaire primitive est à l'origine de la dystrophie musculaire.* Une semblable opinion a été soutenue récemment par CLAUDE, COSTE et FAUVET, par Ch. RICHET, par G. MARANON, par AMYOT. « Par ses liaisons avec le diencephale, liaisons nerveuses, hémocriniques, neurocriniques et hydrencéphalocriniques, l'hypophyse lésée ou fonctionnellement troublée est passible de créer certains accidents dépendant directement de la physiologie diencephalique ; nous voulons parler de la polyurie, la glycosurie, la somnolence, etc., qui ont été observées dans d'assez nombreux cas de dystrophie myotonique et qui même ont servi la thèse des auteurs protagonistes de la pathogénie nerveuse de l'affection » (AMYOT).

S'il nous paraît établi qu'un trouble hypophysaire primitif puisse être responsable de quelques dystrophies musculaires, il reste à envisager par quel mécanisme elle déterminerait ce syndrome myopathique.

Il est possible que l'hypophyse agisse directement sur le muscle par *ses hormones propres* déversées dans le courant sanguin ; cette action, portant électivement sur le métabolisme de la créatine ou sur les phénomènes biochimiques de la jonction myoneurale, entraînerait un trouble métabolique du fonctionnement musculaire, trouble qui précéderait et provoquerait la dystrophie ; en réalité, nous l'avons vu, les troubles métaboliques apparaissent à la plupart des auteurs comme le témoin et non la cause de l'altération musculaire ; encore pourrait-on

supposer une action hormonale d'ordre trophique sur la fibre musculaire, d'où découleraient les modifications chimiques.

Il est possible d'ailleurs, en s'en tenant toujours à l'hypothèse d'une action hormonale agissant sur le tissu musculaire par voie sanguine, que l'hypophyse agisse *par l'intermédiaire d'autres glandes endocrines*. Il n'est pas besoin d'insister sur l'importance de ces corrélations hypophyso-endocrinienne et sur le rôle de régulation du fonctionnement des diverses glandes endocrines attribué à l'hypophyse. Nous avons vu, dans le cours de cette étude, l'importance particulière de certaines glandes sur le métabolisme musculaire. On sait le rapport étroit entre le développement musculaire et le fonctionnement des glandes sexuelles (créatinurie physiologique de l'enfant). Les rapports entre l'insuffisance thyroïdienne et les phénomènes myotoniques, l'action favorable de l'opothérapie thyroïdienne sur la myotonie, ressortent des études de GARCIN, de DEBRÉ, d'AMYOT, etc... Notre maître MARANON a insisté sur l'action trophique et métabolique des surrénales sur le tissu musculaire, et sur le fait que seule l'opothérapie surrénale peut améliorer le chimisme musculaire dans l'insuffisance surrénale. Le retentissement poly-endocrinien est particulièrement en évidence dans la myotonie atrophique, où « la richesse des troubles endocriniens se montre comme un argument qui suggère l'intervention soit d'une lésion, soit d'un trouble fonctionnel primitif de l'hypophyse. »

Il est possible que cette action endocrinienne de la glande pituitaire dans la pathogénie des myopathies soit en relation également avec le *métabolisme de la vitamine C*, dont nous avons envisagé plus haut l'importance. Selon GIROUD, les lobes antérieur et moyen de l'hypophyse sont les tissus les plus riches en acide ascorbique de l'organisme ; et il est intéressant de noter, avec cet auteur, qu'il en est de même du glutathion (M^{lle} TH. RÉGNIER), et que les variations de distribution de ces corps dans l'organisme sont les mêmes, avec prédominance

dans les surrénales, les glandes génitales et les muscles.

Il paraît cependant difficile d'expliquer par un mécanisme purement endocrinien et humoral l'influence de l'hypophyse dans l'édification des myopathies qui nous intéressent ici.

Les multiples travaux que nous avons passés en revue montrent en effet l'importance pathogénique primordiale *d'une altération anatomique ou fonctionnelle du système neuro-végétatif* dans la plupart des cas de dystrophie musculaire, que cette altération atteigne les centres végétatifs supérieurs (CURSHMANN) ou le système végétatif médullo-périphérique (KEN KURÉ). Or, l'on sait combien le fonctionnement du système végétatif est étroitement dépendant du fonctionnement hypophysaire. En particulier, il nous semble que le phénomène de neurocrinie hypophysaire, si bien établi par les constatations de REMY COLLIN et de ROUSSY permet d'envisager comme très vraisemblable une influence directe des sécrétions hypophysaires sur ces centres diencephaliques, ces centres trophiques généraux, qui nous ramènent à l'hypothèse si séduisante de CURSHMANN et aux constatations histologiques de FOIX et NICOLESCO. Il ne faut pas oublier d'ailleurs que la neurocrinie apparaît à ROUSSY comme un phénomène général, et que par ce mécanisme on peut concevoir l'action hypophysaire sur le système végétatif périphérique lui-même. Cependant, si l'hypophyse peut agir sur le système végétatif tout entier, central et périphérique, nous retiendrons plus volontiers son action sur les centres diencephaliques comme capable d'expliquer la dystrophie musculaire. C'est là, en effet, que l'action de l'hypophyse par neurocrinie a été indiscutablement prouvée. Et, d'autre part, les recherches de CICARDO, complétant celles de HOUSSAY, sur l'asthénie hypophyséoprive, ont montré que cette asthénie ne s'accompagne pas de modifications de l'excitabilité nerveuse périphérique ni de modifications de la chronaxie des nerfs et des muscles, mais qu'elle s'accompagne d'une dépression des centres nerveux, dépression mise en évidence par l'étude de

l'excitabilité, réflexe selon la technique de LAPICQUE. Ainsi, les troubles métaboliques des échanges musculaires nous apparaissent-ils comme toujours secondaires à des altérations nerveuses qui, elles, sont responsables de la dystrophie musculaire. Et nous pensons que, dans quelques cas tout au moins, ces altérations nerveuses relèvent d'un trouble hypophysaire. Dans ce cas particulier d'une dystrophie musculaire d'origine primitivement hypophysaire, la théorie endocrinienne s'intègre étroitement à la théorie neuro-végétative.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté dans ce travail quelques observations dans lesquelles une atrophie musculaire est associée à un syndrome hypophysaire, et nous avons entrepris l'étude des observations semblables publiées dans la littérature.

1. — Chez deux de nos malades, acromégales, l'atrophie musculaire, de type Aran-Duchenne, appartenait à un syndrome syringomyélique. A leur sujet, nous avons envisagé le problème soulevé par cette association d'*acromégalie et de syndrome syringomyélique*, et le diagnostic avec les hypertrophies partielles de la syringomyélie. Une étude critique de semblables associations signalées dans la littérature, nous a permis de retenir quelques cas où cette association paraît certaine. Les documents anatomo-pathologiques sont des plus fragmentaires, et, des diverses hypothèses pathogéniques que nous avons soulevées, nous pensons que la plus vraisemblable est celle d'un syndrome syringomyélique secondaire à l'acromégalie, et s'expliquant par une prolifération épendymaire secondaire ou non à une hypertension intracrânienne.

2. — En dehors des atrophies de type syringomyélique, d'autres *atrophies musculaires myélopathiques* peuvent être associées à un syndrome hypophysaire, et paraissent, *à priori*, en relation avec ce syndrome hypophysaire, en l'absence de toute hypertension intracrânienne satellite ou de toute affection névritique primitive. Ces faits, exceptionnellement signalés, paraissent n'apparte-

nir qu'aux syndromes d'hyperfonctionnement glandulaire.

a) Nous avons constaté chez deux malades la *coexistence d'acromégalie et d'atrophie musculaire progressive à type Aran-Duchenne*, paraissant relever anatomiquement d'une poliomyélite antérieure chronique. Si la forme amyotrophique de l'acromégalie est classique, de telles atrophies musculaires localisées et nosologiquement définies sont exceptionnelles. L'atrophie de nos malades, manifestement secondaire à l'acromégalie, ne s'explique ni par une hypertension intracrânienne, ni par une compression radiculo-médullaire, ni par une dégénérescence des cordons blancs parfois constatée dans l'acromégalie ; aucun des faits actuellement connus ne permet d'appuyer l'hypothèse d'une action hormonale de l'hypophyse, élective sur les cellules motrices de la corne antérieure de la moelle.

b) Dans la *maladie de Cushing* des *atrophies* musculaires prennent assez fréquemment une importance prépondérante dans le tableau clinique. En dehors des atrophies accompagnant un syndrome neurologique central consécutif à l'hypertension artérielle, — en dehors d'autres atrophies qui ne peuvent être rapportées avec certitude à une lésion neurologique précise, — l'atrophie musculaire fait partie dans quelques cas d'un syndrome neurologique complexe, paraissant relever d'une compression radiculo-médullaire : peut-être cette compression dépend-elle des modifications vertébrales ostéoporotiques, de constatation courante dans la maladie de Cushing.

3. — Nous rapportons trois observations de *syndrome adiposo-génital avec myopathie*°; à la lumière des derniers travaux des endocrinologistes et des neurologues, que le rôle de l'hypophyse soit primitif ou secondaire dans le déterminisme du syndrome de Babinski-Fröhlich, le trouble de la sécrétion hypophysaire est constant

dans ce syndrome, et « la question du dérèglement des centres neuro-végétatifs est inséparable de celle du fonctionnement endocrinien » (CLAUDE). Nous avons donc passé en revue les très nombreuses observations publiées sur l'association de myopathie et de syndrome hypophyso-hypothalamique, association établie sur des constatations cliniques, biologiques et anatomiques. Nous avons tenté une mise au point des théories pathogéniques des myopathies à l'aide des publications les plus récentes sur les associations endocriniennes des myopathies banales, de la maladie de Steinert et des syndromes thomséniens, — sur l'innervation végétative du muscle strié et les altérations neuro-végétatives dans les myopathies, — sur les troubles du métabolisme musculaire dans les myopathies. — Nous concluons à l'origine hypophysaire primitive de certains cas de myopathie, le trouble hypophysaire déterminant la myopathie par son retentissement sur le système neuro-végétatif tout entier, et plus particulièrement sur les centres diencéphaliques. Cette origine hypophysaire de quelques myopathies permet d'intégrer la théorie endocrinienne à la théorie neuro-végétative.

Au total, les faits que nous avons rapportés ou analysés sont fort disparates. Ils témoignent cependant de l'importance des troubles hypophysaires dans les syndromes endocrino-neuro-musculaires, décrits par nos maîtres Ch. RICHET et G. MARANON.

VU : Le Doyen,
TIFFENEAU.

VU : Le Président de la Thèse,
GUILLAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.). — *La syringomyélie*. Cliniques Méd. de l'Hôp. Beaujon, 2^e série, 1925 (Masson) pp. 29-76.
- ACHARD (Ch.), BARIETY (M.) et DESBUQUOIS (G.). — *Sur un nouveau cas de dystrophie myotonique*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1930, pp. 1355-1360.
- ADDIE (J.) et GREENFIELD (J.-G.). — *Dystrophia Myotonica*. Brain 46, 1923, pp. 73-121.
- ADLERSBERG et KLAFTEN. — *Hormones et excitabilité neuromusculaire*. Klin. Woch., 23 janvier 1937, pp. 124-125.
- ALAJOUANINE et DELAY. — *Névrite diffuse infectieuse à symptomatologie myopathique*. Rev. Neurol., 1931, I, p. 199.
- ALAJOUANINE, THOMAS et GOPCEVITCH. — *Polynévrite pseudo-myopathique*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 janvier 1929, p. 119.
- AMYOT (Roma). — *Maladie de Steinert sans myotonie. Syndrome pluriglandulaire. Hypothèse pathogénique*. Presse Méd., 1938, n^o 11, 5 février 1938, pp. 188-191.
- ANDERSON (Ch.). — *Syndrome de Cushing : Basophilie hypophysaire*. Journal belge neurol. et psych., mars 1935, pp. 146-152.
- ANDRÉ. — *Le traitement des myopathies (méthode de Kuré et Okinaka)*. Thèse, Lyon, 1936.
- ANTONA (L. D'). — *Sur la pathogénie diencephalique probable de certaines formes de myopathie progressive*. Minerva Medica, 17 mars 1935, p. 355.
- APERT. — *Le Syndrome adiposo-génital*. Monde Médical, 1^{er}-15 août 1936, page 857.
- ATKINSON (F.-R.-B.). — *Acromegaly*. 1 vol., Londres, 1932.
- ATKINSON (F.-R.-B.). — *Acromegaly, from of study of the literature*, 1931-1934. — *Endokrinologie*, 17, 1936, pp. 308-320.
- AUZÉPY. — *Maladie de Cushing (Revue Générale)*. Gaz. des Hôp., 7 nov. 1936, p. 1529.
- BABONNEIX (L.). — *Maladie de Thomsen. Etude Clinique (Revue Générale)*. Gaz. des Hôp., 10 et 17 déc. 1932.

- BABONNEIX (L.). — *Quelques associations de la myopathie*. Gaz. des Hôp., 30 déc. 1936, p. 805. — Bull. Soc. Pédiatrie, 1927, p. 261. — *Ibid.* 1932, p. 635. — *Ibid.*, 1925, p. 399.
- BABONNEIX (L.) et DENOZELLE. — *Syndrome adiposo-génital atypique*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 9 déc. 1921, p. 1619. (Voir pour les constatations anatomiques : BABONNEIX et LHERMITTE, Rev. Neurol., 1929, I, p. 495.).
- BABONNEIX (L.) et THIEVENARD (A.). — *Myopathies*. In Traité de Méd. des Enfants. Paris, 1934, T. V., pp. 426-455.
- BARKER (L.-F.). — *Forme amyotrophique de l'acromégalie*. Internat. Clin. 4, 1933, p. 37.
- BARRÉ et Mlle ANDLAUER. — *Maladie de Thomsen avec narcolepsie*. Rev. Neurol., 1930, pp. 474-475.
- BARRÉ, GILLARD et CHARBONNEL. — *Atrophie musculaire à topographie myopathique (méningo-radiculo-myélopathie par infection indéterminée)*. Rev. Neurol., 1936-II, pp. 738-740.
- BASSI (G.). — *Un caso d'acromegalia cephalica associata a sirengomilia*. Atti della real accad. Lucchesi, 29, 1898, p. 121.
- BAUDOUIN et PUECH. — *Syndrome acromégalique apparu au cours de l'évolution d'une tumeur de l'angle poulo-cérébelleux. Adénome acido-phile de l'hypophyse*. Rev. Neurol., déc. 1934, p. 816.
- BERKMANN. — *Hyperthyroïdisme associé avec dystrophie myotonique*. Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 10, 1^{er} mai 1937, pp. 273-275.
- BIELSCHOWSKY (M.), MAAS (O.) et OSTERTAG (B.). — *Über Dystrophia Myotonica (Myotonie atrophique)*. Volume jubilaire du Prof. G. MARI-NECO (1933), p. 71.
- BIERRY (H.), GOUZON (R.) et MAGNAN (C.). — *Dosage du glycogène dans le muscle*. C. R. Soc. Biol., 1936, T. 122, p. 4.
- BINET (L.), KÉPINOV et WELLER. — *Le glutathion dans les tissus du chien hypophyséoprive*. C. R. Soc. Biol., 120, 1935, p. 589.
- BLAUD. — *Basophilisme pituitaire. Revue de 42 cas*. Surgery Gynecologic and Obstetrics, 5 nov. 1937, p. 644.
- BOETERS (H.). — *Über Myotonia*. Monographie, Leipzig, 1935 (Georg Thieme).
- BOGAERT (Ludo van). — *Un cas de myopathie*. Journ. belge Neurol. Psych., 1926, n° 7, pp. 414-418.
- BRANWELL. — *Bradshaw lecture on the muscular dystrophy, sympathetic system and endocrine gland*. Lancet, 1925, pp. 1103-1109.
- BREGMAN (L.-E.). — *Ein casuistischer Beitrag zur progressiven Muskela-trophie*. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk., 14, 1899, p. 254.

- BRENTANO. — *Travaux sur le chimisme musculaire*. Zeit. f. d. g. exp. Med., 98, 1936, p. 677.
- BRETON et MICHAUT. — *Deux cas d'acromégalie*. Gaz. des Hôp., 73, 1930, p. 1515.
- BROCK (S.) et KAY (W.-E.). — *A study of unusual endocrine disturbances; their associated myopathies, endocrine balance and metabolism findings*. Arch. of Intern. Medic., 27, 1921, pp. 1-37.
- BURDET. — *Pathogénie de la syringomyélie*. Encéphale, n° 2, fév. 1935.
- BUSCHER (de). — *Un cas de maladie de Cushing*. Journ. belge de neurol., 1935, p. 48.
- BUTT (Hugh R.). — *Chemical mediation of nerve impulses* (bibliog.). Arch. Neur. Psych., 1937, 37, n° 1, p. 142.
- CAHANE. — *Le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme hydrocarboné*. Presse Méd., 1937, p. 551.
- CAMPANELLA. — *L'acromégalie d'origine mésocéphalique*. Il Policlinico, sez. med., 1^{er} déc. 1934, pp. 748-765.
- CARNOT (P.) et CACHERA. — *Le syndrome adipo-génital*. Sem. méd. hôp., 11 mai 1936, p. 699.
- CESARIS-DEMEI (A.). — *Sopra due casi di siringomielia*. Archivio per le scienz. medich., 24, 1900, p. 389.
- CHAIKOFF. — *Le contenu en glycogène du foie et du muscle chez le chien hypophysectomisé*. Améric. journ. physiol., 1936, 114, p. 468.
- CHANTEMESSE. — *Sur un cas de syringomyélie à forme acromégalique*. Progrès Méd., 27 avril 1895, p. 273.
- CHAUFFARD et GRIFFON. — *Hypertrophie pseudo-acromégalique segmentaire de tout un membre supérieur avec troubles syringomyéliques ayant la même topographie*. Rev. Neurol., 15 mai 1899, p. 318.
- CHRISTOPHE (J.). — *Les amyotrophies syphilitiques*. Thèse, Paris, 1927.
- CICARDO (V.-H.). — *Excitabilité nerveuse et musculaire des crapauds en état d'asthénie hypophyséoprive*. C. R. Soc. Biol., 1935, 120, p. 727.
- CLARE et ATWOOD. — *Enchondrome hypophyse et myopathie*. Analyse in Rev. Neurol., 1908, p. 33.
- CLAUDE (H.). — *Dystrophie musculaire... avec syndrome pluriglandulaire*. Rev. Neurol., 1911, I, p. 257.
- CLAUDE (H.). — *Communication au XVII^e Congrès international de Médecine*. Londres, 1913, Comptes rendus, T. XI, fasc. 2, pp. 129-133.
- CLAUDE (H.), COSTE (F.) et FAUVET. — *Etude d'un cas de dystrophie musculaire neuro-endocrinienne (Myotonie atrophique)*. Rev. Neurol., juillet 1936, T. II, p. 22.

- CLAUDE (H.) et VERDUN. — *Myopathie..., guérison par opothérapie sur-réno-hypophysaire*. Rev. Neurol., 1910, p. 115.
- COBB (St.). — *Review on the tonus of skeletal muscle*. Physiol. review, 4, 1925, pp. 518-550.
- COLLAZO (J.-A.), BARBUDO et TORRÈS. — *Der Chemismus des Muskels bei der Dystrophia muscularis progressiva*. Deut. med. Woch., 10 janvier 1936, p. 51.
- COLLAZO (J.-A.) et CRUZ (F.). — *Provizierte Kreatinurie bei progressiver Muskelatrophie*. Berichte ges. Physiol. u. exp. Pharm., 88, 1935, page 235.
- COLLAZO (J.-A.), CRUZ (F.) et PRIMO DE RIVERA. — *Hypophyse et atrophie musculaire. Syndrome myodystrophique hypopituitaire*. Med. ibera, 27 juil. 1935, pp. 93-97.
- COLLIN (Remy). — *Les hormones hypophysaires neurotropes. Régulations hormonales*. Journ. Méd. Paris, 1937, pp. 48-56.
- COLLIN (Remy). — *L'Hypophyse. Travaux originaux et études*. 2^e série, 1933-1936. — 1 vol., 1937, Nancy (Impr. G. Thomas). (Contient les communications de R. Collin et de ses collaborateurs Th. Fontaine, L. Hennenquin, à la Soc. de Biologie).
- COSSA (P.) et PUECH. — *Sur un cas de syndrome adiposo-génital*. Rev. Neurol., 1936, 1, p. 1445.
- JOWAN (S.-L.). — *The effect of certain substances on the transmission of excitation from motor nerve to voluntary muscle*. Amér. Jour. Physiol., mai 1936, p. 61.
- CURSHMANN (H.). — *Dystrophia myotonica sine myotonia*. Deutsch. Zeitsch. f. Nerveuh., 74, 1922, p. 157.
- CURSHMANN (H.). — *A propos de la nosologie et de la symptomatologie de la dystrophie myotonique*. Deutsch Arch. f. Klin. Med., 149, 1925, pp. 129-144.
- CURSHMANN (H.). — *Maladies endocriniennes*. 1 vol., 1927.
- CURSHMANN (H.). — *A propos de l'origine sympathique de la dystrophie musculaire d'Erb*. Zeitsch. f. Neurol., 148, 1933, p. 334.
- CURSHMANN (H.). — *Dystrophie musculaire progressive*. — *Dystrophie myotonique*. Article in Handbuch der Neurologie (T. XVI) de Blumke et Foerster (Berlin).
- CUSHING (H.). — *Papers relating to the Pituitary body, Hypothalamus and Sympathetic System*. Bull. of the Johns Hopkin's Hospital, 50, 1932, pp. 137-195.
- CUSHING (H.). — *Further note son pituitary basophilism*. The Journal of the Am. Med. Assoc., 99, 1932, pp. 281-285.
- CUSHING (H.). — *Dyspituitarism*. Arch. of Intern. Med., 51, 1933, p. 487.

- DALE, FELDBERG et VOGT. — *Rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'excitation nerveuse au muscle strié*. Journ. of Physiol., 1936, 86, p. 353.
- DAMBROSI. — *Glycogène musculaire et hypophyse*. C. R. Soc. Biol. 115, 1934, et 124, 1937, p. 539.
- DAVID (M.), BERDET (H.) et DAUM (S.). — *Syndrome adiposo-génital associé à un état acromégaloïde chez un sujet porteur de dilatation ventriculaire ancienne et généralisée, exempt de tumeur cérébrale ou hypophysaire*. Rev. Neurol., 1936, I, pp. 120-128.
- DEBRÉ (R.) et SEMELAIGNE G.). — *Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance*. Americ. Journ. of Diseases of Children, 50, déc. 1935, pp. 1351-1361. — Bull. Soc. Pédiatrie, 23, nov. 1925, p. 542. — Ibid. 32, déc. 1934, p. 699.
- DEGAN (C.). — *Action du glycolle sur la production de créatine*. Bull. Soc. chimie biol., 19, avril 1937, pp. 686-693 (bibliog.).
- DESPLATS. — *Hypertrophie segmentaire considérable du bras et de l'avant-bras avec dissociation syringomyélique des sensibilités*. Nouv. icon. de la Salpêtrière, mai-juin 1908.
- DOBOVICK. — *Le système nerveux végétatif et l'activité fonctionnelle de l'hypophyse chez les amphibiens*. Rev. franç. endocrino., 1936, p. 150.
- DUCHESNEAU (G.). — *Contribution à l'étude de l'acromégalie et en particulier d'une f. amyotrophique de cette maladie*. Thèse, Lyon, 1891-1892.
- DUQUESNE. — *Etude pathogénique des myopathies*. Thèse, Lille, 1929.
- DZIEMBOWSKI (S.). — *Dystrophie adiposo-génitale avec myopathie*. Deut. Med. Woch., 1917, p. 654-655.
- ERB (W.). — *Zur Syringomyelie und Dystrophie*. Munch. Med. Woch., 1908, p. 2121.
- ESSER (W.). — *Recherches sur l'influence du système nerveux sympathique dans le comportement du muscle strié (chez la grenouille)*. Archives internat. de physiol., mars 1936, p. 473 et p. 494.
- EULENBERG (A.). — *Beiträge zur neuropathologischen Casuistik*. Deutsch. Med. Woch., 1896, p. 457.
- FALKIEWICZ (L.). — *Acromégalie et Syringomyélie*. Polska gazeta lekarska, 2, 1923, pp. 688-690.
- FALTA. — *Les glandes endocrines*, 1 vol.
- FAURE-BEAULIEU et DESBUCQUOIS. — *Dystrophie myotonique. Etude biochimique du syndrome endocrinien*. Rev. Neurol., 1928, I, p. 713.
- FAURE-BEAULIEU et GENTY (P.). — *Origine centrale des myotonies*. La Médecine, 47, 1936-II, pp. 117-122.
- FERNANDEZ CRUZ. — *Métabolisme de la créatine et hypophyse*. Archivos de méd., cir. y espec., 15 juillet 36, p. 471.

- FERNANDEZ CRUZ. — *Metabolismo de la creatina en las enfermedades musculares*. Thèse, Madrid, 1936.
- FIESSINGER (N.). — *Les syndromes hypophysaires*. Journal des Praticiens, 15, 22 et 29 fév. 1936.
- FLINKER (R.). — *Ein Fall von Dystrophia muscularum progressiva mit Polyurie und Polydipsie*. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenh., 135, 16 oct. 1934, p. 71.
- FLOTTES. — *Étiologie toxi infectieuse des myopathies progressives acquises de l'adulte*. Thèse, Lyon, 1932-33.
- FOIX (Ch.). — *Cyphoscoliose précédant de plusieurs années les autres signes de syringomyélie*. Soc. Neurol., janv. 1922.
- FOIX (Ch.) et NICOLESCO. — *Lésions du système nerveux central dans la maladie de Thomsen et les myopathies*. Annales d'anat. pathol., mai 1924, pp. 298-324 et C. R. Soc. Biol., 1924, p. 354.
- FORSBERG. — *Essais thérapeutiques de la myopathie par le glycérolle*. Congrès Neurologique International, Londres, 29 juillet-2 août 1935.
- FRAENKEL (F.). — *Die Beziehungen der progressiven Muskeldystrophie zu den Erkrankungen der Blutdrüsen*. Zeitsch. f. Neurol. u. Psych., 78, 1922, p. 283.
- FRANCHÉL (F.). — *Les syndromes adiposo-génitaux*. Phare Méd., juin 1936.
- FRANZOLIN. — *Altérations des glandes endocrines dans la dystrophie progressive ; étude autopsique d'un cas*. Clin. méd. ital., 68, 1937, pp. 267-277.
- FROMENT. — *L'Acromégalie*. Rapport Congrès Neurologie, 1922.
- GARÇIN (R.), ROUQUÉS (L.), LAUDAT et FRUMUSAN. — *Syndrome thom sénien et syndrome myxœdémateux cliniquement associés (trois mémoires)*. Nev. Neurol., 1935/2, pp. 59-90.
- GAREISO (A.), OBARRIO (J.) et PETRE (A.). — *Un cas de syndrome adiposo-génital de Babinski-Fröhlich avec adiposité douloureuse et dystrophie musculaire*. Rev. Asoc. méd. argent., 46, 1932, pp. 1.637-1.641 ; Preusa med. argent., 19, 1932, pp. 1.224-1.230.
- GAREISO (A.). — *Dystrophie musculaire progressive avec myotonie et adipose généralisée*. Rev. Argent. Neurol. y Psiquiat., 1, 1935, pp. 407-421.
- GENIVAL-LONDRES. — *Sur l'étiologie de la myotonie atrophique*. Rev. Neurol., 1935/I, p. 556.
- IL (J.-M.-J.). — *Constatactions pathologiques dans le système nerveux central dans la dystrophie musculaire progressive*. Arb. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien. Univers., 35, 1933, pp. 116-131.
- GILBERT-BALLET et LAIGNEL-LAVASTINE. — *(Acromégalie avec atrophie musculaire)*. Rev. Neurol., 12, 1904, p. 793 ; et Nouvelle icono. Salpêtrière, 1905, pp. 176-194.

- GIRAUD (G.), MARGAROT (J.) et RIMBAUD (P.). — *Maladie de Cushing avec paraplégie spasmodique*. Presse méd., 25 mai 1935, pp. 841-843. (Voir également : RIMBAUD, MARTIN et FASSIO. — Soc. Sc. méd. de Montpellier, nov.-déc. 1936.)
- GIROUD et LEBLOND. — *La Vitamine C. dans l'Hypophyse*. C. R. Soc. Biol., 116, 1934, p. 629 et p. 1311.
- GOLDBERG (S.-A.) et SIMPSON (E.). — *Ossens and muscular changes in thyroïdectomized sheep*. Proc. of the soc. f. exp. biol. and méd., 1925, n° 2, p. 132.
- GOODHART (S.-P.). — *The primary myopathies and their endocrine relationship*. Med. Clin. N. Am., 1918-19, p. 259 et Neurol. Bull., oct 1918.
- GRAZIANI (G.). — *Una forma frusta di morbo di Morvan con Chiro-megalia*. Gazz. degli Orped. e delle clin., 10 déc. 1899, p. 1565.
- GROSS (S.). — *Drei Fälle von Akromegalie mit..., etc.* Königsb. n. Pr., 1911.
- GRUPPER (Ch.). — *Maladie de Cushing (Revue générale)*. Rev. Dermatol. Vénéreol., févr. 1937, pp. 17-42.
- GULLAIN (G.): — *Syringomyélie*. Thèse, Paris, 1902.
- GULLAIN (G.). — *Etudes Neurologiques*. 2° série, p. 55. — 4° série (1930), p. 229 et p. 238. 6° série.
- GULLAIN (G.) et DUBOIS (J.). — *Syringomyélie consécutive à une infection périphérique*. Soc. Méd. Hôp. Paris, avril 1914, p. 634.
- GULLAIN (G.), ALAJOUANINE et PÉRISSON. — *Hypertrophie musculaire localisée à un membre supérieur dans un cas de syringomyélie*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1924.
- GULLAIN (G.), BERTRAND (I.) et ROUQUÈS (L.). — *Les lésions de la myotonie atrophique*. Annales de Méd., 1932, p. 180.
- GULLAIN (G.) et SIGVALD. — *Etude clinique et biologique d'un cas d'acromégalie*. Rev. neur., 66, 1936-II, p. 89.
- HAAGELSTAMM (J.). — *Ett Fall af akromegali (Finski läkarsäll skapets handlingar)*. Helsingfors, 38, 1896, p. 623.
- HAMILL et WALKER. — *The action of "prostigmine" (Roche) in neuromuscular disorders*. Journ. Physiol., 13 mai 35, p. 36.
- HARVIER (P.) et DECOURT (J.). — *Sur un cas de myotonie atrophique avec bradycardie, polyurie et obésité*. Rev. Neurol., 1933/2, p. 468.
- HARVIER (P.), FOIX (Ch.) et CATHALA. — *A propos de 2 cas de myopathie myotonique, etc.* Rev. Neurol., 1923-I, p. 164.
- HELDENBERGH. — *Syringomyélie avec hypertrophie segmentaire d'un membre supérieur avec troubles bulbaires*. Journal de Neurol., 1901, n° 1.

- HIRATA (Y.) et SUZUKI (K.). — *Dystrophie musculaire progressive et vitamine C*. Klin. Wöch., 46, 17 juill. 1937, pp. 1019-1022.
- HOLSCHEWNIKOFF. — *Ein Fall von Syringomyélie und eigenthümlicher Degeneration der peripherischen Nerven, verbunden mit trophischen Störungen (Acromegalie)*. Virchows Arch., 119, 1890, p. 10.
- HOLSTI. — *Ein Fall von Acromegalie*. Zeitsch. f. klin. Méd., 20, 1892, p. 298.
- HOUSSAY (A.). — *L'asthénie des crapauds sans hypophyse*. C. R. Soc. Biol., 113, 1933, p. 465. — *Ibid.*, p. 474. — *Ibid.*, p. 1467.
- HOUSSAY (A.) et BIASOTTI (A.). — *Les régulations métaboliques par les hormones hypophysaires*. Régulations hormonales (Journées Méd., Paris, 1937), pp. 85-89.
- JANNEY (N.-W.), GOODHART (S.-P.) et ISAACSON. — *L'origine endocrinienne de la dystrophie musculaire*. Méd. Record, 1918, pp. 128-129 ; Arch. of Intern. Méd., 1918, pp. 188-215.
- JIMENEZ-DIAZ (C.). — *Le métabolisme dans les maladies musculaires*. Schweiz. med. Wochensh., 66, 29 février 1936, p. 217.
- JONESCO-SISESTI (N.). — *Tumeurs médullaires associées à un processus syringomyélique*. Thèse, Paris, 1929 (Masson).
- JONESCO-SISESTI (N.). — *La syringobulbie*. 1 vol. Paris, 1932 (Masson).
- JORES (A.) et NOTHMANN (M.). — *Endokrine Störungen* (T. XV du Traité de Neurologie de Burnke et Foerster). 1 vol., Berlin, 1937 (Julius Springer).
- JOSSERAND. — *Des chéiromégalias syringomyéliques*. Thèse, Lyon, 1925-26.
- JUMON (H.). — *Introduction à l'étude de l'endocrinologie* (V. : L'hypophyse). Le Bulletin médical, 1937, (22 mai, 5, 12 et 19 juin).
- JUNG (A. DE). — *L'hypocalcémie dans la dystrophie myotonique avec cataracte*. Presse Méd., 1930, p. 1125.
- KENNEDY et WOLF. — *Experiments with quinine and prostigénin in treatment of myotonic and myasthenia (bibliog.)*. Arch. Neur. Psych., 1937, 37, n° 1, p. 68.
- KESCHNER (M.) et FINE SILVER. — *Myotonie atrophique*. Journ. of neur. a. psychopath., 5, 1925, pp. 341-354.
- KOSTAKOW (St.). — *Über Spontankreatinurie bei Uervenerkrankungen*. Deut. Arch. f. klin. Med., 178, janv. 1936, p. 387.
- KOSTAKOW (St.) et SCLAUCK (A.). — *Sur des recherches du métabolisme du glycocolle au cours de la dystrophie musculaire progressive*. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 175, 20 février 1933, p. 24 et 17 juin 1933, p. 302 ; Deutsch. Med. Woch., 59, 1933, pp. 169-170.

- KRABBE (Knud, H.). — *Les myotonies acquises, surtout dans leurs rapports avec les polymyosites et les troubles du métabolisme*. Volume jubilaire du prof. G. Marinesco (1933), pp. 379-393.
- KRAUSE (F.) et ELLENBECK (D.). — *Symptômes rares au cours de la Dystrophie myotonique*. Deut. Arch. f. Klin. Méd., 169, 1930, p. 223.
- KURÉ Ken. — *Pathogenesis of dystrophia musculorum progressiva*. Lancet, 1928-I, p. 441.
- KURÉ Ken. — *Sur la pathogénie de la dystrophie musculaire progressive*. Klin. Woch., 6, 9^e avril 1927, p. 691.
- KURÉ Ken., OKINAKA S. et OHSIIMA K. — *Quatre autopsies de dystrophie musculaire progressive, etc.* Zeit. Neur. Psych., 155, 1936, pages 157-177.
- KYLIN (E.). — *Des résultats de 24 transplantations hypophysaires*. Klin. Woch., 15, 28 nov. 1936, pp. 1.756-1.760.
- LANARI (A.). — *Action de l'acétylcholine intra-artérielle dans certaines affections du système nerveux et des muscles*. C. R. Soc. Biol., 123, p. 1.090.
- LANGERON (L.). — *Observation clinique rentrant probablement dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 27 juin 1935, pp. 1.116-1.118.
- LANGERON (L.). — *Maladie de Cushing avec troubles nerveux*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 21 juin 1935, p. 1.116.
- LANGERON L., GALLEGUE et DUQUESNE. — *Myopathies et troubles endocriniens*. Journal de Méd. de Lyon, 5 juin 1929, p. 369.
- LANGERON L. et LE DOURNEUF. — *Acromégalie et Syringomyélie*. Rev. franç. endocrinologie, 1934, pp. 471-478.
- LAPIQUE L. — *Nouvelle hypothèse sur le rôle de l'acétylcholine dans la transmission de l'excitation nerveuse au muscle strié*. C. R. Soc. Biol., 122, 1936, p. 990.
- LARUELLE. — *L'appareil d'innervation des glandes endocrines*. Bruxelles méd., 22 déc. 35.
- LAUDE (L.). — *Dystrophie musculaire progressive infantile avec dystrophie adipo-génitale*. Zeitsch. f. Kinderh., 42, 1926, p. 355.
- LÉCHELLE (P.), THÉVENARD (A.) et COSTE (M.). — *Sclérose latérale amyotrophique chez un acromégalique*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 11 mai 1935, p. 387.
- LEMIERRE (A.), GARCIN (Raymond) et LAPLANE (R.). — *Sur une forme cachectique de myotonie atrophique. Edentation totale. Ébauche du signe d'Argyle-Robertson*. Rev. Neurol., 1932-I, p. 898.
- LERICHE. — *Chirurgie des glandes endocrines*. Revue de chirurgie, 1^{er} janv. 1937.

- LERICHE et FONTAINE. — *De quelques phénomènes observés après la section des derniers rameaux communicants cervicaux et du premier dorsal.* Journ. de chirurgie, 1926/I, p. 143.
- LERICHE et FONTAINE. — *Résultats généraux de 1.256 sympathectomies.* Mémoires Ac. Chir. L. LXII, 10 juin 1936, pp. 877-982.
- LÉVI (L.) et DE ROTSCCHILD (H.). — *Myopathie et opothérapie hypophysaire.* Rev. Neurol., 1907, pp. 613-618.
- LÉVY (F.) et GOMEZ (D.-M.). — *Essai sur le tonus du muscle squelettique.* Gaz. des Hôp., 23 mai 1936, p. 753.
- LHERMITTE (J.). — *Les symptômes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypothalamique.* (Rapport à la 14 Réunion Neurologique Internationale). Rev. Neurol., 1934/I, p. 921.
Egalement : Congrès Neurologique International. Londres, 29 juill. 2 août 1935.
- LHERMITTE. — *Les effets de la radiothérapie médullaire sur les myopathies.* Rev. Neurol., déc. 1935, p. 936.
- LHERMITTE (J.) et ARTOM. — *Un cas de syringomyélie avec chéiromégalie suivi d'autopsie.* Nouvelle Icono. de la Salpêtrière, sept.-oct. 1907, p. 374.
- LHERMITTE (J.) et BOVERI (P.). — *Sur un cas de cavité médullaire consécutive à une compression bulbaire chez l'homme, et étude expérimentale des cavités spinales produites par la compression.* Rev. Neur., 13 mars 1912, p. 385.
- LHERMITTE (J.), DE MASSARY et DUPONT. — *Myopathie atrophique associée à un syndrome pluriglandulaire.* Rev. Neurol., 1929/I, p. 86.
- LHERMITTE (J.), DE MASSARY et TRELLES. — *L'obésité hypophysaire et l'obésité hypothalamique.* Rev. Neurol., 1934/I, p. 375.
- LHERMITTE (J.) et NEMOURS (A.). — *Syringomyélie avec chéiromégalie. Rôle des traumatismes dans les syringomyélies.* Rev. Neurol., 1935/II, p. 715.
- LICHTWITZ. — *La Maladie de Cushing.* Journal de Médecine et Chir. pratique, 10 nov. 35 (bibliographie complète).
- LION et GASNE. — *Deux cas de myopathie non héréditaire.* Soc. Méd. Hôp. Paris, 1902, pp. 4-13.
- LORTAT-JACOB et THAON. — *Myopathie et syndrome pluriglandulaire.* Soc. Neurol., 6 juillet 1905.
- LUNDBORG. — *Origine parathyroïdienne de la myotonie.* Deutsch. Zeitsch. f. Nerven., 27, 1904.
- LUNZ (A.). — *Ein Fall von Syringomélie mit Chéiromégalie.* Deutsch. méd., Woch., 13 oct. 1898, p. 651.
- MAAS (O.). — *Etude de la myotonie atrophique.* Congrès Neurol. Internat., Londres, 1935.

- MAAS (O.) et HAASE (E.). — *Sur la signification des troubles endocriniens au cours de la dystrophie myotonique*. Zeitsch. f. Neurol. u. Psych., 111, 1927, p. 223.
- MAAS (O.) et ZONDECK (H.). — *Untersuchungsbefund an einem Fall von Dystrophia myotonica*. Zeitsch. f. Neurol. u. Psych., 59, 1920, p. 323.
- MAC BRIDE (H.-J.). — *Syringomyelia in association with Acromegaly*. Journ. Neurol. and Psycho-path. (Londres), 6, 1925, pp. 114-122.
- MAC COUCH et LUDLUM. — *La myopathie. relève-t-elle d'un trouble de sécrétion interne ?* Médic. Record, 1916, pp. 1.042-1.046.
- MAC CRUDDEN et SARGENT. — *Myopathies et endocrines*. Arch. Int. Méd., 21, 1918, p. 286.
- MARANON (G.). — *Sur quelques problèmes de la physiopathologie surrénale*. Presse Médic., n° 52, 30 juin 1937 (bibliog.).
- MARANON (G.). — *Syndromes surréno-musculaires*. Journal méd. français, 26, nov. 1937, p. 367.
- MARANON (G.). — *Applications pratiques de la physiopathologie hypophysaire actuelle*. Annales de Thérapie Biologique, avril 1938, pp. 7-51.
- MARANON (G.), COLLAZO (J.-A.) et FERNANDEZ CRUZ. — *Der Kreatinstoffwechsel beim Addison und seine Erforschung durch Glykokoll und Kreatinzufuhr*. Berichte ges. Physiol. u. exp. Pharm., 91, 1936, p. 117.
- MARANON (G.), RICHET (Ch.) et SOURDEL (M.). — *Les syndromes endocrino-neuro-musculaires*. Journ. méd. français, 26, nov. 1937, pp. 359-366.
- MARANON (G.), RICHET (Ch.), SOURDEL (M.) et NETTER (H.). — *Syndromes hypophyso-neuro-musculaires*. Journ. méd. français, 26, nov. 1937, p. 371.
- MARBURG (O.). — *A propos de l'adénome basophile de l'hypophyse, de l'adipose cérébrale et de la pseudo-hypertrophie des muscles*. Arbeiten aus dem Neurol. Institute an der Wiener Universität, T. 35, 1933, pp. 143-160.
- MARENZI (A.-D.). — *Communications sur le métabolisme musculaire après hypophysectomie*. C. R. Soc. Biol., 114, 1933, p. 394 ; 116, 1934, p. 53, p. 364, p. 457, p. 1.035 ; 117, 1934, p. 56 ; 118, 1935, p. 489.
- MARENZI (A.-D.). — *Chemical changes in the muscle of the hypophysectomized toad*. Endocrinology, 20, mars 36, p. 184.
- MARIE (P.). — *Un cas de syringomyélie à forme pseudo-acromégalique (chiromégalie, déformation d'un pied)*. Soc. Méd. Hôp. Paris, 6 avril 1894, p. 221 (et Travaux et Mémoires, T. I).
- MARIE (P.) et FOIX (Ch.). — *Sur trois cas de syringomyélie avec prognathisme atrophique*. Rev. Neurol., 1914, p. 852.
- MARINESCO (G.). — *Un cas de maladie de Morvan associée à l'acromégalie*. Soc. neurol. et psych. Bucarest, 28 janvier 1905.

- MARINESCO (G.), PARHON (C.) et KIREINDLER (A.). — *Cataracte juvénile, tétanie, alopecie. Altérations dentaires.* Rev. d'oto-neuro-ophth., 1930, n° 8, p. 620.
- MARINESCO (G.), BRUCK et BUTTU. — *Myopathie primitive en rapport avec la constitution.* Spitalul, 1931, nos 7 et 8, p. 293.
- MARNAY et NACHMANSOHN. — *Action de l'acétylcholine sur le muscle strié et son antagonisme avec l'adrénaline.* C. R. Soc. Biol., 1936, 122, p. 1.265.
- MAY et ROBERT. — *La cachexie hypophysaire.* Annales de Méd., nov. 35, p. 317.
- MAY et ROBERT. — *Maladie de Simmonds.* Rev. franç. Endocrino., nov. 35.
- MELDOLESI. — *Pathologie et thérapie de la dystrophie musculaire progressive.* Deutsche Med. Woch., 29 oct. 37, p. 1.654 ; Minerva Medica, 28 oct. 37, p. 461.
- MILIORAT et WOLF. — *Métabolisme de la créatine et de la créatinine dans les affections musculaires.* Congrès neurol. internat. Londres, 1935, (in Rev. neurol., 64, oct. 1935, p. 579).
- MOREALI. — *Syringomyélie unilatérale avec pseudo-acromégalie.* Rivista sperimentale di Freniatria, déc. 1925 ; Analyse R. N., 1926/II, p. 339.
- MORGULIS (S.) et SPENCER (H.-C.). — *Etat des glandes endocrines dans la myopathie.* Endocrinology, 20, mai 1936, pp. 393-395.
- NEUSTADT (G.-M.). — *Cas de myopathie compliquée de dystrophie adipo-génitale chez l'enfant.* Sov. psikhonevrol., 10, 1930, pp. 255-261.
- NEEDLES (W.). — *Pseudo-Vabès pituitaire.* Journ. of mental a. nervous diseases, 80, 1934, p. 651.
- NEVIN (S.). — *A study of the muscle chemistry in myasthenia gravis, pseudohypertrophic muscular dystrophy and myotonia.* Brain, 3 oct. 1934, pp. 239-254.
- NEVIN (S.). — *Formes tardives de la myopathie progressive et pathologie de ces cas.* Rev. Neurol., oct. 1935, p. 578.
- NICOLESKO (Maria) et LAZARESCO. — *Parkinson, myotonie, diabète insipide, atrophie testicul.* Spitalul, 1918, pp. 11-13.
- NOEGELI. — *Sur l'atrophie myotonique à propos de 22 observations personnelles.* Symptômes et Pathogénie. Munch. Med. Woch., 1917/II, p. 1.631.
- NOEL et POMMÉ. — *Zone de jonction myoneurale à l'état normal et pathologique.* Annales d'anat. pathol., juin 1935, p. 621.
- NYSSSEN (R.) et VAN BOGAERT (L.). — *Myopathie juvénile hypertrophique et troubles endocriniens.* Journ. belge de neurol. et psych., 1924, pp. 97-100.

- OPPENHEIM. — *Ueber Vortäuschung von Tabès und Paralyse durch Hypophysistumor (Pseudotumores pituitaria, etc.)*. Zeit. f. d. gesamte Neurol. und. Psych., 25, 1914, p. 527.
- OURY. — *La double innervation cérébro-spinale et sympathique du muscle strié*. Presse méd., 1925, p. 1.271.
- PADOAN. — *Origine polyendocrinienne de la dystrophie progressive (plusieurs cas)*. Gior. veneto di sc. méd., 10, nov. 1936, pp. 743-755.
- PAGÈS. — *Contribution à l'étude pathogénique des myopathies*. Thèse, Montpellier, 1923-24.
- PALIARD, DECHAUME, MULLER et VALLIER. — *Paraplégie spasmodique en flexion et adénome hypophysaire*. Soc. Méd. Hôp. Lyon, 27 avril 1937.
- PARHON (G.) et Mlle PARHON (M.). — *Sur la cholestérinémie dans la myopathie primitive*. Rev. neurol., 1933/2, p. 85.
- PARHON (G.), MILCON, TOMORUZ. — *Myopathie associée s. adiposo-génital*. Bull. Mém. Soc. Endocrinologie, nov. 1935, pp. 158-168.
- PARISOT et RICHARD. — *Traité d'endocrinologie*, 1 vol., 1935 (Doin).
- PATTEN. — *Un cas de dystrophie muscul. et d'altération hypophysaire*. Arch. of. Neur. and Ps., 1923, p. 485-486.
- PAULIAN. — *Recherches sur les myopathies*. Presse Méd., 22 déc. 1934, pp. 2.067-2.071.
- PEL. — *Acromégalie partielle avec infantilisme*. Nouvelle icono. Salpêtrière, 1906.
- PENDE. — *Glandes à sécrétion int. et système nerveux*. Bull. Soc. Roumaine Neurologie, 1935, p. 123.
- PETERSEN (M.). — *Maladies de la région hypophysaire et paralysie musculaire paroxysmale*. Verh. neur. Ges., 1935, 20-21.
- PETERSON (F.). — *A case of acromegalia combined with syringomyelia*. Medical Record, 44, 1893, p. 391.
- PETREN (K.). — *Über das gleichzeitige Vorkommen von Akromegalia und Syringomyelia*. Virchows Arch. f. Pathol., 190, 1907, p. 78.
- PETREN (K.). — *Kurze bemerk zur Akromegaliafrage*. Ibid., 207, 1912, p. 82.
- PHILIBERT (A.). — *Maladie de Cushing (A propos d'un cas personnel)*. Progrès médical, 11 déc. 1935, n° 50, p. 2.032 et C. R. Soc. Méd. Chir. Hôp. libres, n° 7, juillet 1935.
- PHILIBERT (A.). — *L'adénome basophile hypophysaire ou maladie de Cushing*. Clinique et Laboratoire, novembre 1936.
- PINES. — *Innervation cérébro-spinale des endocrines*. Presse Méd., 20 nov. 1937, p. 1646 ; Presse Méd. 1937/2, p. 1582, p. 1873.

- PINES. — *La Représentation centrale des organes à sécrétion interne*. Rev. Neurol., oct. 35, p. 599.
- POINSO (R.) et POURSINES (Y.). — *Considérations anatomiques et pathogéniques sur les myopathies*. Rev. franç. endocrino., oct. 1934, pp. 355-389.
- POLICARD (A.). — *Bref exposé des mécanismes histo-physiologiques de l'hypophyse; position actuelle du problème*. Archives de Méd. des Enfants, 1936, 39, p. 393.
- PUECH (P.). — *Les tumeurs de l'hypophyse*. Annales de Thérapie biologique, 15 oct. 1934.
- PUECH (P.). — *Syndromes acromyégaliques au cours des tumeurs non hypophysaires*. Thèse, Paris, 1932.
- RAAB (W.). — *Clinique des affections de l'hypophyse*. Wiener Méd. Woch., 23 oct. 37, p. 1163.
- RADOVICI et PAPAIZIAN. — *Un cas d'acromégalie avec pseudo-tabès pituitaire*. Soc. Méd. Hôp. Bucarest, juin 1931, pp. 67-75.
- RAVINA (A.). — *La thérapeutique moderne des myopathies*. Presse Méd., 24 mars 1934, p. 480.
- RAYBAUD (A.). — *Les syndromes hypophysaires et infundibulo-tubériens*. Pratique Médicale Illustrée.
- RAYMOND (F.) et GUILLAIN (G.). — *Un cas de chéiromégalie syringomyélique*. Rev. Neurol., 1904, p. 769.
- RAYMOND (F.) et LHERMITTE. — *Sur un cas de syringomyélie à type douloureux*. Soc. de Neurol., 7 juin 1906.
- RICHET (Ch.) et MARANON (G.). — *Les syndromes endocrino-musculaires*. Acad. de Méd., 118, 26 oct. 1937, n° 32, p. 293.
- RICHET (Ch.). — Voir Maranon, Richet et Sourdel ; Maranon, Richet, Sourdel et H. Netter.
- RIVOIRE (R.). — *Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie*. (3^e édition). 1 vol., Paris, 1937 (Masson).
- RIVOIRE. — *Les corrélations fonctionnelles endocrino-hypophysaires. Hypophyse et Thyroïde*. Presse Méd., 1934, p. 1466.
- ROBERT (P.). — *La cachexie hypophysaire*. Thèse, Paris, 1936.
- ROGER (H.), ALLIEZ (J.) et JOUVE (A.). — *Syndrome d'adiposité du tronc et de la tête (à type d'adénome basophile hypophysaire de Cushing), etc*. Rev. Neurol., 6 juin 1935, pp. 969-975.
- ROGER (H.), ALLIEZ (J.) et PAILLAS (J.-E.). — *Les myopathies de l'adulte*. Encéphale, avril 1936, p. 241.
- ROLLESTON (H.-D.). — *The endocrine organs in Health and disease.. (The Pituitary, pp. 42 à 142)*. 1 vol., Londres, 1936 (H. Milford) (importante bibliographie).

ROTTMANN (A.). — 1°) *A propos de la pathogénie de la dystrophie musculaire progressive*. Zeit. f. Neurol. Psych., t. 153, 1935, p. 551.

2°) *Contribution à l'étude de la pathogénie de la dystrophie musculaire progressive*. Wien.-Klin. Woch., 1936/I, p. 529.

ROUQUES. — 1°) *La Maladie de Steinert*. Thèse, Paris, 1931.

2°) *Myotonie atrophique et insuffisance parathyroïdienne*. Annales de Médecine, 1932/I, p. 167.

ROUQUIER et VIAL. — *L'origine mésencéphalique des myopathies hypertoniques*. Rev. Neurol., 1929/2, p. 584.

ROUQUIER et PASSEBOIS. — *L'origine mésencéphalique probable des myopathies hypertoniques*. Rev. Neurol., 1933/I, p. 735.

ROUQUIER et CHATAIN. — *L'origine mésencéphalique primitive des myotonies atrophiques et des myopathies*. Annales de Méd., déc. 1935, p. 460.

ROUSSY (G.). — *Les régulations neuro-hormonales et hormono-neurales*. Rapport aux Journées Méd. de Paris, 1937. (Les régulations hormonales, pp. 9-19).

ROUSSY (G.) et LHERMITTE (J.). — *Etude anatomique de 2 cas de chéiromégalie dans la syringomyélie*. Rev. Neurol., 1911, p. 65.

ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — *La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire*. Presse Méd., 30 sept. 1936, pp. 1521-1523 (Bibliographie des travaux expérimentaux de Roussy et Mosinger).

ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — *Plurinucléose neuronale expérimentale consécutive à l'injection répétée d'extraits antéhypophysaires*. C. R. Soc. Biol., 122, 1936, p. 1290.

ROUSSY (G.) et OBERLIN. — *Histologie des tumeurs hypophysaires*. Presse Méd., 1933, p. 1799.

SABRAZÈS. — *Syringomyélie avec mains succulentes, attitude prédicateur et acromégalie*. Nouvelle Icono., Salpêtrière, 1899.

SAINTON (P.). — *Le Syndrome adipo-génital*. Sem. Hôp. Paris, 1^{er} juillet 1936, p. 371.

SAINTON (P.). — *Endocrinologie clinique*. 1 vol., Paris, 1937.

SAINTON (P.) et STATE (J.). — *La forme douloureuse de l'acromégalie*. Rev. Neurol., 1900, p. 302.

SANZ (E.-F.). — *Dystrophie musculaire progressive, acromégalie et gigantisme*. Revista Clinica (Madrid), 1915, pp. 441-450 ; Analyse R. N., 1917, p. 116.

SCAGLIONI (G.). — *Métabolisme des corps créatiniques et du glycocolle dans l'atrophie musculaire progressive*. Minerva Medica, 17 février 1935, pp. 224-231.

- SCHACHTER-NANCY (M.). — *Myopathies, Atrophies musculaires progressives neurales* (Aperçu clinique, hérédo-biologique et thérapeutique). Gaz. des Hôp., 8 sept. 1937, p. 1133.
- SCHAEFER (V.). — *Dystrophie adiposo-génitale et dystrophie musculaire progressive, consécutive à la poliomyélite ant. aiguë*. Deutsch. Zeitsch. f. Nervenheilk., 126, 1932, pp. 285-293.
- SCHLESINGER. — *Zur Kenntnis der Akromegalie u. der akromegalieähnlichen Zustände (partielle Makrosomie)*. Wien. Kl. Woch., mai 1897.
— *Die Synringomyélie*. Wien. Deuticke, 1902 (2^e édition).
- SCHIRRE (I.). — *Acromegalie and creatin-creatinin metabolism*. Quart. J. Méd. N. S., 6, 1937, pp. 17-33.
- SCHULZ. — *Ein neuer Fall von Akromegalie mit Sectionsbefund*. Königsberg, 1905.
- SÉZARY. — *Syndromes surréno-musculaires*. Semaine Méd., 1913, p. 61.
- SHAPIRO (B.-G.) et ZWARENSTEIN (H.). — *Les relations entre l'hypophyse et la créatine musculaire*. Proc. roy. Soc. Edinburgh, 56, 1936, pp. 164-168.
- SIMON (H.-S.). — *Myasthénie grave. Rapport préliminaire sur l'action du lobe ant. de l'hypophyse*. The Journ. o. t. Amer. Medic. Assoc., 104, 8 juin 1935, p. 2065.
- SJOVALL (Bertil). — *Dystrophie musculaire progressive*. Acta psychiatr. (Kbenh.), 1936.
- SLAUKE (A.). — *Recherches sur la myopathie et la myasthénie*. Zeitsch. f. ges. Neur. u. Psych., 80, 1923, pp. 362-389.
— *Anatomie pathologique des myopathies*. Article dans le traité de neurologie de Blumke et Foerster, XVI, p. 412.
- SOUZA-LEITE (De). — *L'Acromégalie*. Thèse, Paris, 1890.
- TCHERNYKOFF (S.). — *Syringomyélie avec macrosomie partielle*. Mémoires médic., 1899, p. 330. — Rev. Neurol., 1900, p. 562.
- THOMAS (A.). — *Les troubles de la réflexivité sympathique dans la syringomyélie*. Rev. Neurol., 1922, p. 886.
- THOMAS (K. Von), MILHORAT (A.-T.) et TECHNER (F.). — *Über die Behandlung der progressiven Muskeldystrophie und ähnlicher Muskelkrankungen mit Glykokoll*. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 174, 1933, pp. 487-517.
- TIMME. — *Progressive muscular Dystrophy u. an endocrine disease*. Arch. of. int. Méd., 1918, p. 79.
- TINEL. — *Le Système Nerveux Végétatif*. 1 vol., Paris, 1937.
- TURON. — *Amyotrophie Charcot-Marie et amyotrophies pouvant la simuler*. Thèse, Bordeaux, 1936.

VERSILOFF (V.-M.). — *Die Acromegalie in Zusammenhang mit Läsionen des Mittelhirns*. J. Nevropat. i. Psikhiat. (Moscou), 20, 1927, p. 25. — Zentralblatt f. ges. Neurol. und Psych., 46, 1927, p. 712.

VINCENT (Clovis). — *Sur les rapports de quelques fonctions de l'hypothalamus et des sécrétions hypophysaires. Régulations hormonales* (Journées Méd., Paris, 1937), pp. 105-117.

WEIL (Arthur) et KESCHNER (Moses). — *Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der Dystrophia Myotonica*. Zeits. f. d. ges. Neur. und Psych., 1927, t. CVIII, pp. 687-702.

WINTER (W.-E.). — *Syringomyélie avec signes d'acromégalie*. Proc. roy. Soc. Méd., London, Clinical section, 9 janv. 1914, p. 68 (in Rev. Neurol., 1916/1, 372).

WOHLFART (S.) et WOHLFART (G.). — *Recherches histologiques concernant les atrophies musculaires progressives*. Acta Medica Scandavica, suppl. 63, 1935. (Anal. in Rev. Neurol., 1936/2, p. 168).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	II
PREMIÈRE PARTIE. — L'ASSOCIATION DE SYNDROME SYRINGOMYÉLIQUE ET D'ACROMÉGALIE	
CHAP. I. — Observations	15
CHAP. II. — Diagnostic : les hypertrophies partielles de la syringomyélie	26
CHAP. III. — Les observations publiées en tant qu'asso- ciation d'acromégalie et de syringomyélie	29
CHAP. IV. — Résumé des constatations anatomiques ..	37
CHAP. V. — Hypothèses pathogéniques	39
DEUXIÈME PARTIE. — L'ASSOCIATION D'ATROPHIE MUSCULAIRE MYÉLOPATHIQUE ET D'AFFECTION HYPOPHYSAIRE	
CHAP. I. — La coexistence d'atrophie musculaire myélo- pathique et d'acromégalie	49
A) Observations	51
B) Diagnostic de l'atrophie musculaire	53
C) Courte étude de la littérature	55
D) Hypothèses pathogéniques	56
CHAP. II. — Les atrophies musculaires dans la maladie de Cushing	59
TROISIÈME PARTIE. — L'ASSOCIATION DE MYOPATHIE ET D'AFFECTION HYPOPHYSO-HYPOTHALAMIQUE ..	
CHAP. I. — Observations	67

CHAP. II. — Revue des observations publiées sur l'association de myopathie et de syndrome hypophyso-hypothalamique	72
A) Constatations cliniques	73
B) Constatations biologiques	77
C) Constatations anatomiques	78
CHAP. III. — Théories pathogéniques des myopathies.	80
A) Théories endocriniennes	80
B) Théories nerveuses	86
I. Théorie spinale	86
II. Théories neuro-végétatives	87
III. L'action physiologique du système nerveux végétatif sur les muscles striés	95
C) Théories métaboliques	99
I. Perturbations humorales	100
II. Perturbations du chimisme musculaire	101
III. Perturbations bio-chimiques à la jonction myo-neurale	105
IV. Rôle des vitamines	107
CHAP. IV. — Hypothèses sur le rôle de l'hypophyse dans la pathogénie des myopathies	108
CONCLUSIONS	117
BIBLIOGRAPHIE	121